



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 18

L'HÉMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE : PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2022

PAR

Madame BOUTBOUQALT Malak

Née le 24 Février 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : hémochromatose post-transfusionnelle, surcharge en fer, transfusion sanguine,
chélation de fer

Membres du Jury :

Monsieur ACHMELAL LAHCEN

Professeur de rhumatologie

Monsieur BELMEKKI ABDELKADER

Professeur de d'hématologie biologique

Monsieur EL ANNAZ HICHAM

Professeur de Virologie

Monsieur TAGGEDI Reda

Professeur de Virologie

Monsieur Dendane Tarik

Professeur de Réanimation Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى
عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

*Enseignant militaire

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –[Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)

Anesthésie Réanimation

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

| | |
|------------------------------------|------------------------|
| Pr. ABID Ahmed* | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. AIT OUAMAR Hassan | Pédiatrie |
| Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd | Pédiatrie |
| Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine interne |

Novembre 2000

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Pr. AIDI Saadia | Ne Urologie |
| Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie - Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat |
| Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |

Décembre 2001

| | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BENABDELJIL Maria | Ne Urologie |
| Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique Dir. Hôp. Des Enfants Rabat |
| Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie - |
| Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-chirurgie |
| Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat |
| Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D. Aff Acad. |
| Est. | |
| Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |

*Enseignant militaire

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie réparatrice et plastique

*Enseignant militaire

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique

*Enseignant militaire

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

*Enseignant militaire

| | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Pr. BENSGHIR Mustapha* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BENYAHIA Mohammed* | Néphrologie |
| Pr. BOUATIA Mustapha | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim* | Traumatologie orthopédie |
| Pr BOUTARBOUCH Mahjouba | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. DINI Nouzha* | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI NIZARE | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed* | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie <u>Directrice du Méd. Phar.</u> |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique <u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u> |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Ne Urologie |
| Pr. REDA Karim* | Ophtalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Ne Urologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua* | Gastro-Entérologie |
| Pr SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |
| Pr. SAYAH Rochde | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. SEDDIK Hassan* | Gastro-Entérologie |
| Pr. ZERHOUNI Hicham | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. ZINE Ali* | Traumatologie Orthopédie |

*Enseignant militaire

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. FILALI Karim*

Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génycologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie réparatrice et plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Chirurgie Générale

Pr. EL ASRI Fouad*

Ophtalmologie

*Enseignant militaire

Pr. ERRAMI Nouredine*

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Microbiologie

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Cardiologie

Pr. BOUAITI El Arbi*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber

Oncologie Médicale

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad

Anatomie

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Chirurgie Générale

Pr. OURAINI Saloua*

O.R.L

Pr. RAZINE Rachid

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. SOUADKA Amine

Chirurgie Générale

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Médecine interne

Pr. BENTALHA Aziza

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL AHMADI Brahim

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HARRECH Youness*

Urologie

Pr. EL KACEMI Hanan

Radiothérapie

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal*

Médecine interne

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah

Anesthésie-Réanimation

Pr. JROUNDI Imane

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Radiologie

Pr. TADILI Sidi Jawad

Anesthésie-Réanimation

Pr. TANZ Rachid*

Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Anatomie

Pr. SOULY Karim

Microbiologie

Pr. TAHRI Rajae

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Néphrologie

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Chirurgie réparatrice et plastique

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Radiothérapie

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Génycologie-Obstétrique

Pr. BASSIR Rida Allah

Anatomie

Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie

Pr. BOUFETTAL Monsef

Anatomie

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naoufal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUFAA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noul*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-Chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop. |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik | Microbiologie et Biologie moléculaire |
| Pr. BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie |
| Pr. CHERGUI Abdelhak | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha | Physiologie |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr. LAZRAK Fatima | Chimie |
| Pr. LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie Organique Pharmaco-Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire

DEDICACES

A mon très cher père Boutbouqalt Tayeb

Papa, tu seras toujours un exemple de bonté, de droiture et d'honnêteté. Grâce à toi, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je te remercie pour ton amour, ta générosité et ta compréhension. Ton soutien a été une lumière qui m'a guidé tout au long de mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit des sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le Tout-Puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse."

A ma très chère mère, Benomar Bentaleb Fatima

Maman, il n'y a pas de mots pour exprimer la profondeur de ma gratitude, de ma reconnaissance et de mon amour pour toi. Tu as été mon pilier, mon soutien moral, ma source de joie et de bonheur. Je n'oublierai jamais ton dévouement, tes prières, les nuits blanches passées à mes côtés pour m'aider à devenir ce que je suis maintenant. Ce travail est dédié à toi, en reconnaissance de tes encouragements, de ton soutien et de tes immenses sacrifices. Je t'aime. Que Dieu le plus haut t'accorde santé, bonheur et longue vie."

A mon cher frère, Boutboubouqalt Karim

"A tous les moments passés avec toi mon frère. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé tout au long de mon parcours. Je te dédie ce travail en gage de ma profonde estime pour toi. Puissent nos liens fraternels se consolider encore plus et perdurer à jamais."

A toute ma famille

Je dédie ce travail à vous, en témoignage de mon affection, mon amour et mon respect. Je vous souhaite une vie remplie de bonheur, de succès et de santé."

A mes amies

Chentouf Yasmine, Gueroini Ouissal, Ksir Meryem, Farah Omari Tadlaoui, Mejdoub Sara, Youdri Abir, Tilila Abassor, El Assimi Ihssane, Meryem chaouqui : Je tiens à vous dédier ce travail en reconnaissance de l'amitié et de l'affection que nous partageons. Vous êtes pour moi des sœurs et des amies précieuses sur qui je peux compter en toutes circonstances. Les moments passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire à jamais. Je vous souhaite santé, bonheur et réussite dans toutes vos entreprises.

A tous mes collègues et amis

Eddaier Yassine, Siyar Hamza, Rahmouni Hamza, Boudina Yassine, Abdellaoui chaimae, Kadija el Mefire, Belcadi Oumaima, Je vous dédie ce travail en signe d'amitié, de remerciement et de reconnaissance que je porte envers vous.

A l'ancien bureau de l'APIRR

(Mehdi Talbi, Abdelkerim Belouazza, Abir Youdri, Farah Omari-Tadlaoui, Tilila Abassor, Sara Mejdoub, Fatima Zahra Adil, Yassine Boudina): Je vous dédie ce travail en témoignage de remerciements et de gratitude. Très heureuse d'avoir été parmi vous pour représenter les anciens et les jeunes pharmaciens internes.

Aux pharmaciens internes de la promotion 2019

A ceux et celles que j'aurais omis de citer

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Monsieur ACHMELAL LAHCEN

Professeur de rhumatologie

*C'est un grand honneur pour nous de vous voir présider le jury de notre thèse.
Avec tout le respect que nous vous éprouvons, veuillez trouver en ces quelques
lignes le témoignage de notre profond respect et vifs remerciements.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur BELMEKKI ABDELKADER

Professeur d'hématologie biologique

Votre savoir et humilité ont fait de vous un exemple à suivre. Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger cette thèse avec rigueur et bienveillance. Nous vous remercions pour votre gentillesse, disponibilité et votre patience. Veuillez cher maitre, trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et profond respect.

A notre maître et membre du jury

Monsieur EL ANNAZ HICHAM

Professeur de Virologie

Nous vous sommes très reconnaissants pour l'opportunité que vous nous avez donnée en acceptant de juger notre travail. Votre expertise et votre temps précieux sont grandement appréciés. Nous vous exprimons toute notre gratitude pour votre soutien et votre engagement envers notre réussite.

A notre maître et membre du jury

Monsieur TAGGEDI Reda

Professeur de virologie

*Nous vous sommes très reconnaissant pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et nos
remerciements les plus sincères*



A notre maître et membre du jury

Monsieur Dendane Tarik

Professeur de réanimation

Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de juger notre thèse. Que ce travail soit le témoignage de notre grand respect et gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

5'-UTR : région 5' non traduite

ABD : Anemie Blackfan-Diamond

AC : anticorps

AIHA : Autoimmune hemolytic anemia

ALAS 2 : Delta-aminolevulinate synthase 2

AMH : Agents hypométhylants

ADN : Acide désoxyribonucléique

APP : Protéines de phase aiguë de l'inflammation

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ASE : Agents stimulants l'erythropoïese

ATP : Adenosine triphosphate

BMP6 : Bone morphogenetic protein 6

CCL : Canaux calciques de type L

CD91: cluster of differentiation 91

CDA : Congenital dyserythropoietic anemia

CGR : Concentré de globules rouges

CHIP : Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé

CO : Monoxyde de carbone

CPDA : Citrate phosphate dextrose adenine

CRP : C-reactive protein

CSH : Cellule souche hématopoïétique

Dcytb : Duodenal cytochrome B

DFO : Déféroxamine

DFP : Défériprone

DFX : Déférasirox

DMT1: Divalent Metal Transporter 1

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

EPO : érythropoïétine

ERFE : Erythroferrone

FBXL5 : F-box and leucine-rich repeat protein 5

FDA : Food and Drug Administration

Fe : Fer

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FPN : Ferroportine

GFM : Groupe francophone des myélodysplasies

GI : Gastro-intestinal

GPI: glycosyl phosphatidylinositol

GR : Globule rouge

HAMP : Hepsidin antimicrobial peptide

Hb : Hemoglobine

HbH : Hemoglobine H

HCP1 : Haem carrier protein 1

HIF : Hypoxia inductible factor

HJV : Hemojuvelin

HO-1 : Heme oxygenase 1

HOMA-IR : homeostasis model assessment-estimated insulin resistance

HPF : Hémoglobinurie paroxystique à Frigore

HR : High rate

HSCT : haematopoietic stem cell transplantation

IC : Insuffisance cardiaque

Ig : Immunoglobulin

IL6 : Interleukin 6

IPSS : International Prognostic Scoring System

IRE : Iron responsive element

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRP : Iron responsive proteins

ISBT : International society of blood transfusion

LAM : Leucémie aigue myéloide

LRP1 : Low density lipoprotein receptor-related protein 1

NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NTBI : Non transferrin bound iron

NTDT : Thalassémie non dépendante de la transfusion

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PKD : Pyruvate kinase deficit

PM: Poids moléculaire

ROS : Reactive oxygen species

SG : Survie globale

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

SQUID : superconducting quantum interference device

STAT : Signal transducer and activator of transcription

STEAP : The human six-transmembrane epithelial antigen of the prostate

TCMH: Teneur corpusculaire Moyenne en hémoglobine

Tf: Transferrin

TDT : Thalassémie dépendante de la transfusion

TfR : Transferrin receptor

TIV : Transfusion intra-utérine

WPSS : WHO prognostic scoring system

VGM: Volume globulaire moyen

ZIP14 : Zinc import protein

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 : Absorption intestinale du fer. | 7 |
| Figure 2 : Transport de fer..... | 12 |
| Figure 3 : système IRE-IRP. | 17 |
| Figure 4 : Mécanisme de suppression de l'hepcidine par l'érythroferrone (ERFE)..... | 20 |
| Figure 5 : Homéostasie du fer dans la surcharge en fer post-transfusionnelle..... | 23 |
| Figure 6 : Principaux biomarqueurs du bilan martial..... | 28 |
| Figure 7 : Spectre phénotypique des syndromes thalassémiques basée sur leur sévérité clinique et leur besoin de recours à la transfusion | 39 |
| Figure 8 : Principales voies de renouvellement et d'absorption du fer..... | 48 |
| Figure 9 : Répartition temporelle du fer entre le pancréas et le cœur chez un patient non adhérent à la chélation..... | 54 |
| Figure 10 : Morbidités de la prise en charge et des complications chez les jeunes enfants (<12 ans), les adolescents (de 12 à 18 ans) et les adultes (+18 ans) atteints de PKD..... | 61 |
| Figure 11 : Transformations de l'hématopoïèse normale au développement de la leucémie myéloïde aiguë (LAM)..... | 64 |
| Figure 12 : Distribution des types de cancer chez les patients ayant reçu une transfusion de globules rouges..... | 74 |
| Figure 13 : IRM hépatique. | 87 |
| Figure 14 : Illustration des trois chélateurs du fer disponibles et de leur denticité..... | 94 |
| Figure 15 : Algorithme pour alerter les services de transfusion du risque d'hémochromatose transfusionnelle. | 105 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Distribution du fer dans l'organisme..... | 5 |
| Tableau 2 : Recommandations du choix de la quantité de sang à transfuser. | 44 |
| Tableau 3 : Relations entre les besoins transfusionnels annuels et le taux de surcharge en fer quotidienne..... | 45 |
| Tableau 4 : Taux de surcharge en fer en absence de chélation. | 47 |
| Tableau 5 : Recommandations de surveillance pour les patients atteints de PKD en fonction du groupe d'âge. | 62 |
| Tableau 6 : Nature et conséquences cliniques des signes de la surcharge en fer en fonction du type de complication : | 77 |
| Tableau 7 : Méthodes d'évaluation de la surcharge en fer en fonction du type d'évaluation ... | 83 |
| Tableau 8 : Avantages et inconvénients des principales analyses concernant la surcharge en fer | 89 |
| Tableau 9 : Calculs des bilans du fer..... | 90 |
| Tableau 10 : Propriétés, pharmacocinétique et métabolisme des chélateurs du fer disponibles. | 98 |
| Tableau 11 : Comparaison des effets secondaires des différents chélateurs du fer. | 100 |
| Tableau 12 : Recommandations pour la surveillance de la surcharge en fer. | 103 |

SOMMAIRE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| I. LE FER :..... | 4 |
| 1. Fonctions :..... | 4 |
| 2. Distribution et teneur en fer corporelle :..... | 4 |
| 3. Métabolisme du fer : | 5 |
| 3.2. Absorption intestinale du fer :..... | 7 |
| 3.3. Transport du fer :..... | 9 |
| 3.4. Stockage du fer :..... | 13 |
| 3.5. Recyclage du fer :..... | 14 |
| 4. Régulation du fer :..... | 15 |
| 4.1. Aperçu de l'homéostasie cellulaire du fer :..... | 16 |
| 4.2. Aperçu de l'homéostasie systémique du fer :..... | 18 |
| 4.3. Interaction entre le métabolisme du fer cellulaire et systémique :..... | 21 |
| 5. Physiopathologie de l'hémochromatose post-transfusionnelle :..... | 22 |
| 6. Exploration biologique du métabolisme du fer :..... | 27 |
| 6.1. Méthodes de dosage et signification des différents paramètres :..... | 29 |
| II. PATHOLOGIES HEMATOLOGIQUES ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER POST- TRANSFUSIONNELLE :..... | 38 |
| 1. Anémies héréditaires | 38 |
| 1.1. Les syndromes thalassémiques : | 38 |
| 1.2. Les syndromes drépanocytaires : | 49 |
| 1.3. Anémie de Blackfan-diamond :..... | 56 |
| 1.4. Anomalies de la membrane du globule rouge :..... | 58 |
| 1.5. Anémies dysérythropoïétiques congénitales :..... | 58 |
| 1.6. Déficit en pyruvate kinase :..... | 59 |
| 2. Anémies acquises :..... | 63 |
| 2.1. Les syndromes myélodysplasiques : | 63 |
| 2.2. Anémies hémolytiques auto-immunes :..... | 71 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3. Hémoglobinurie paroxystique nocturne : | 73 |
| 2.4. Hémopathies malignes : | 74 |
| 2.5. Traitement par greffe des cellules souches hématopoïétiques : | 75 |
| III. LES CONSEQUENCES CLINIQUES ET TOXICITE DE LA SURCHARGE EN FER : | 76 |
| 1. Le fer et la théorie du stress oxydatif : | 78 |
| 2. Maladies associées à une surcharge en fer : | 79 |
| IV. ÉVALUATION ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA SURCHARGE EN FER : | 83 |
| 2.1. Manifestations cliniques : | 84 |
| 2.2. Marqueurs sériques : | 84 |
| 2.3. Marqueurs de toxicité du fer : | 85 |
| 2.4. Biopsie hépatique : | 85 |
| 2.5. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : | 86 |
| 2.6. IRM cardiaque : | 88 |
| 2.7. La méthode SQUID : | 88 |
| 2.8. Calculs du bilan du fer : | 90 |
| V. TRAITEMENT | 91 |
| 1. - La nécessité d'une chélation du fer sûre et efficace | 91 |
| 2. - Les principes du traitement par chélation du fer : | 91 |
| 2.1. L'obtention d'un bilan de fer correct et de concentrations tissulaires en fer sûres : | 91 |
| 2.2. Minimisation des dommages causés par les radicaux libres induits par le fer | 92 |
| 2.3. Prévention de l'absorption du fer non lié à la transferrine (NTBI) : | 93 |
| 3. Chélateurs du fer disponibles : | 93 |
| 3.1. Déforaxamine : | 93 |
| 3.2. Déferiprone (DFP) : | 96 |
| 3.3. Deferasirox : | 97 |
| VI. PREVENTION : | 102 |
| 1. Population candidate à la chélation : | 102 |
| 2. Quand faut-il commencer à surveiller la surcharge en fer ? | 103 |
| 3. À quelle fréquence faut-il mesurer la surcharge en fer ? | 103 |

| | |
|---------------------------|------------|
| CONCLUSION..... | 106 |
| RESUMES..... | 107 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 111 |

INTRODUCTION

L'hémochromatose post-transfusionnelle est une surcharge en fer acquise considérée comme la complication inéluctable des programmes transfusionnels au long cours.

Le pronostic de nombreuses maladies comme certaines hémoglobinopathies, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes thalassémiques et drépanocytaires a été profondément amélioré grâce à la pratique de transfusion sanguine, notamment avec la diminution des complications infectieuses et immunologiques résultat de l'amélioration de la sécurité transfusionnelle. Toutefois, la surcharge en fer post-transfusionnelle pose toujours problème et est responsable de l'atteinte de différents organes.

C'est une complication devenue un enjeu thérapeutique majeure depuis l'augmentation des indications de transfusion sanguine au long cours particulièrement chez les populations pédiatriques drépanocytaires et thalassémiques. En effet, selon les dernières statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2008) plus de 300 000 naissances par an sont liées à des hémoglobinopathies graves dans le monde. La majorité de ces naissances ont lieu dans des pays en voie de développement.

Sachant qu'un culot de globules rouges contient 200 mg de fer et la quantité totale présente dans l'organisme normal est de 3-4g alors que l'élimination physiologique est de seulement 1-2 mg par jour, les patients polytransfusés peuvent rapidement manifester une surcharge martiale post-transfusionnelle cliniquement significative impliquée dans les atteintes multi-organiques à cause de la toxicité tissulaire qu'elle engendre. En effet, lorsque la capacité de stockage de fer est dépassée, il apparaît un fer labile plasmatique très toxique qui s'infiltré préférentiellement dans les structures cardiaques, hépatiques, le pancréas et l'hypophyse, il en résulte des complications majeures qui conditionnent la morbidité et la mortalité des sujets et semblent être associées à un mauvais pronostic. Il est par conséquent extrêmement important de diagnostiquer précocement, suivre et traiter la surcharge en fer chez ces patients afin de contribuer à une prise en charge améliorée et une qualité de vie meilleure.

En s'appuyant sur les dernières publications internationales, ce travail a pour objectifs :

- Rappeler les dernières connaissances acquises sur le métabolisme martial.
- Étudier la physiopathologie de l'hémochromatose post-transfusionnelle.
- Préciser les principales pathologies concernées par l'hémochromatose post-transfusionnelle.
- Présenter les moyens d'évaluation qualitatifs et quantitatifs de la surcharge en fer.
- Présenter toutes les prises en charge thérapeutiques et préventives, ainsi que leurs limites.

I. Le fer :

1. Fonctions :

Le rôle essentiel du fer dans les organismes vivants est démontré par le fait qu'il s'agit du quatrième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, et l'élément de transition le plus abondant dans les organismes. C'est un oligo-élément essentiel requis par tous les organismes, à l'exception de quelques espèces de bactéries. Il est présent dans de nombreux processus métaboliques et cellulaires, notamment le transport de l'oxygène moléculaire, le transfert d'électrons, les réactions métaboliques clés et la synthèse de l'ADN (1), ce qui en fait un sujet de grand intérêt, notamment en raison de son rôle dans la santé et la maladie.

Ces fonctions physiologiques et vitales du fer tournent autour de sa capacité à exister dans deux états d'oxydation stables, le fer ferrique (Fe^{+3}) et le fer ferreux (Fe^{+2}). Cette propriété chimique du fer est à l'origine de sa capacité à participer aux réactions de réduction et d'oxydation (transfert d'électrons), ainsi que de sa toxicité potentielle. Ainsi, le fer peut participer à la production de radicaux libres d'oxygène, qui peuvent à leur tour endommager de nombreuses molécules biologiques (par exemple, les lipides membranaires, les protéines, l'ADN). Les mammifères ont donc développé des mécanismes de régulation complexes qui contrôlent l'absorption, le transport, le stockage et le recyclage du fer (2).

2. Distribution et teneur en fer corporelle :

La quantité de fer dans l'organisme dépend de l'âge, du sexe, de l'alimentation et de l'état de santé général. Les réserves de fer sont limitées chez le nouveau-né et elles augmentent progressivement avec l'âge jusqu'à l'âge adulte. La teneur en fer de l'organisme est d'environ 4,0 g chez l'homme et 3,5 g chez la femme, soit respectivement 55 mg et 44 mg par kilogramme de poids corporel. Chez l'adulte, la majeure partie du fer corporel est présente dans l'hémoglobine (60-70%) des érythrocytes circulants, où elle est essentielle au transport de l'oxygène, et dans la myoglobine des muscles (03%). Le reste du fer corporel, environ 20 à 30%, est principalement stocké dans le système réticulo-endothélial et le foie sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Environ 1% est incorporé dans les enzymes contenant du fer et moins de 0,2% du fer corporel se trouve dans le pool de transport plasmatique. Le foie contient

la majeure partie de la ferritine, soit 25 % du fer corporel, dont les deux tiers sous forme de ferritine et jusqu'à un tiers sous forme d'hémosidérine (3) (tableau 1).

Tableau 1 : Distribution du fer dans l'organisme.

| Compartiment | | % Fer total |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Fonctionnel | Hémoglobine (Hématies) | 66 |
| | Myoglobine (Muscles) | 3 |
| | Cytochrome Peroxydases Catalases Flavoprotéines | 0,2 |
| De transport (circulant) | Transferrine | 0,1 |
| De réserve (SRE : Foie, rate, MO, macrophages) | Ferritine (Foie) | 30 |
| | Hémosidérine (Hématies) | |

3. Métabolisme du fer :

3.1.1. Digestion et absorption du fer :

Environ 20 à 30 mg de fer sont nécessaires quotidiennement pour la production de novo d'hémoglobine, dont 90 à 95 % proviennent du fer recyclé des érythrocytes sénescents et phagocytés par les macrophages réticulo-endothéliaux de la rate. L'alimentation normale contient 15 à 20 mg de fer, et environ 1 à 2 mg de fer sont absorbés dans le duodénum proximal pour remplacer les pertes de fer dues aux saignements, à la desquamation des cellules épithéliales, à la transpiration et à l'excrétion urinaire (4).

Le fer est présent dans une grande variété d'aliments. Il peut être présent dans l'alimentation sous deux formes : le fer non héminique (fer inorganique), qui est présent à la fois dans les aliments végétaux et les tissus animaux, et le fer héminique (fer organique), qui provient uniquement des aliments d'origine animale. Les viandes, les poissons et les fruits de mer sont des sources riches en fer héminique, le reste étant du fer non héminique. En outre, le fer contenu dans les produits laitiers, les œufs et tous les aliments d'origine végétale est entièrement non

héminique. On estime que la biodisponibilité du fer dans un régime végétarien est d'environ 10 %, contre 18 % dans un régime non végétarien mixte. Par conséquent, les besoins en fer sont 1,8 fois plus élevés pour les végétariens (5) .

3.1.2. Digestion du fer non héminique :

Le fer non héminique se trouve sous forme de fer ferrique. Cette forme de fer est très insoluble et produit des complexes insolubles et non absorbables en milieu alcalin. Ainsi, le processus de son absorption doit être précédé par la réduction de l'ion ferrique (Fe^{+3}) en ion ferreux (Fe^{+2}) (6). L'acide gastrique, l'acide ascorbique, d'autres acides organiques (2) et les sucres tels que le fructose contenus dans les aliments favorisent la réduction et la solubilisation du fer ferrique alimentaire et améliorent ainsi son absorption ultérieure. Il est intéressant de noter que des recherches ont montré que la présence d'un contenu gastrique élevé augmente davantage la biodisponibilité du fer alimentaire qu'en la seule présence d'acide chlorhydrique isolé.

3.1.3. Digestion du fer héminique :

L'hème est constitué de protoporphyrine IX avec un atome de fer lié au centre, coordonné aux anneaux de pyrrole. Elle agit comme groupe prosthétique des protéines de l'hème telles que l'hémoglobine, la myoglobine, les cytochromes, la catalase, la peroxydase et l'oxyde nitrique synthase, et participe également à des processus métaboliques tels que la transcription, la traduction et la différenciation cellulaire (7).

Le fer héminique de l'alimentation provient principalement de l'hémoglobine et de la myoglobine, il n'est donc présent que dans les sources animales. Le faible pH de l'estomac et l'action des enzymes protéolytiques dans l'estomac et l'intestin grêle libèrent l'hème de ces protéines. L'hème libéré dans l'estomac est mal absorbé, car l'hème pur est peu soluble au faible pH gastrique (8) , mais la présence de protéines augmente la solubilité du fer héminique. Ainsi, son interaction avec les peptides produits par la protéolyse empêche la formation de polymères insolubles de l'hème, qui pourraient réduire sa biodisponibilité.

3.2. Absorption intestinale du fer :

Le fer est absorbé activement dans les cellules épithéliales du duodénum et de la première partie du jéjunum, puis diminue dans l'intestin distal.

C'est précisément dans les cellules matures que le fer est absorbé, bien que le mécanisme d'absorption soit différent pour le fer hémérique et non hémérique (figure 2).

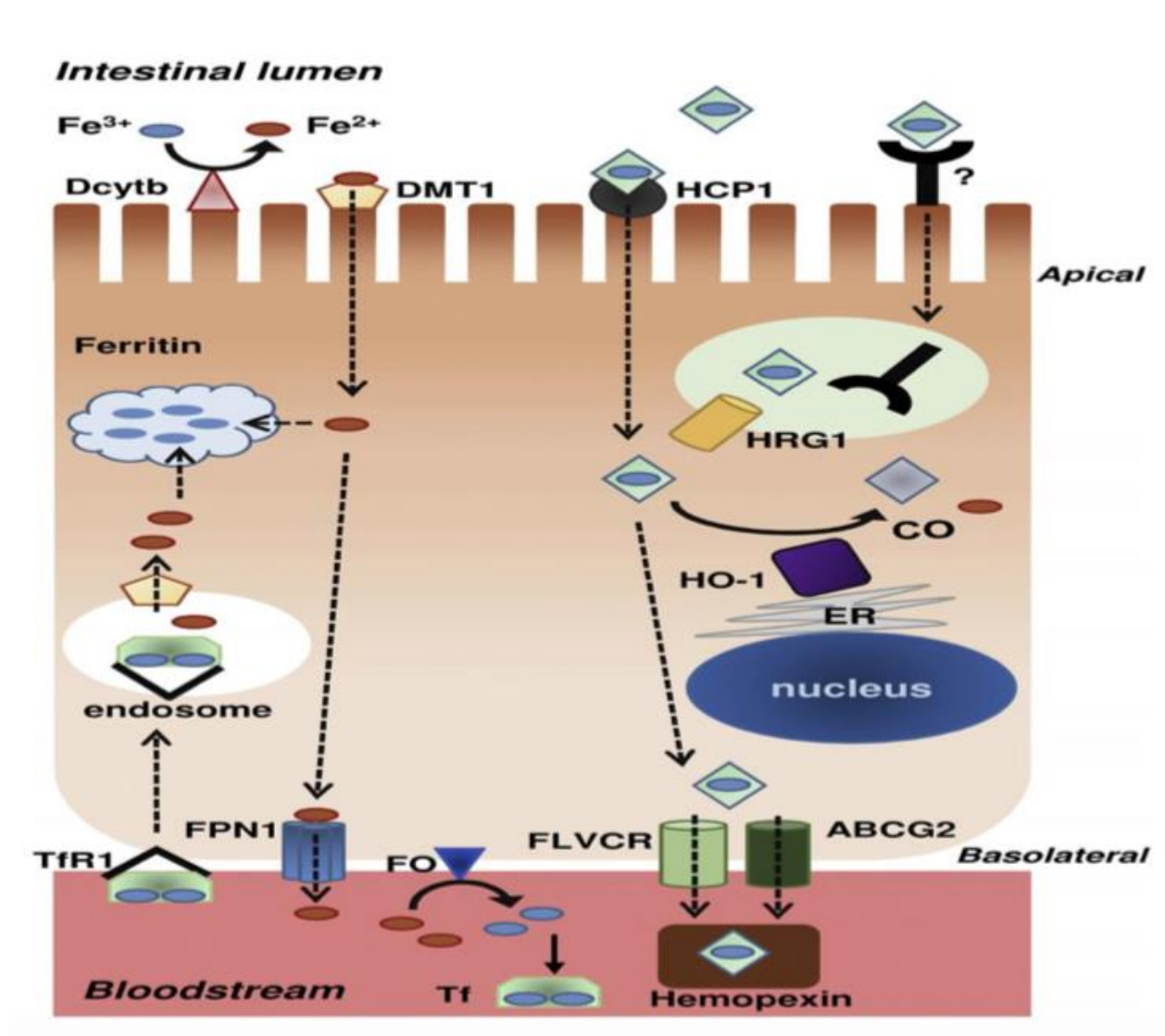


Figure 1 : Absorption intestinale du fer.

- Absorption du fer non héminique :

L'absorption du fer non héminique commence dans la membrane apicale des entérocytes différenciés des zones moyennes et supérieures de la villosité de l'épithélium duodéal (9). La première étape de ce processus est la réduction du fer non héminique, du fer ferrique en fer ferreux, car le fer non héminique est rapidement oxydé en sa forme ferrique en présence d'oxygène dissous (9,10). La réduction se fait en faisant appel au cytochrome B duodéal (Dcytb) et en présence d'acide ascorbique. Le Dcytb semble être régulé par le fer, l'hypoxie, l'activité érythroïde et l'augmentation des besoins systémiques en fer.

Le fer ferreux est ensuite transporté à travers la membrane apicale de l'entérocyte via le transporteur de métaux divalents 1 (DMT1), et d'autres transporteurs de métaux divalents, comme la protéine ZRT/IRT-like Protein (ZIP) 14 (11). DMT1 est une protéine à 12 domaines transmembranaires, qui transporte plusieurs métaux divalents mais fonctionne surtout comme co-transporteur de protons et de fer ferreux (12).

Le fer ferreux absorbé peut être guidé vers le complexe protéique de la ferritine, vers différents compartiments intracellulaires ou vers la membrane basolatérale. Dans la membrane basolatérale, le fer peut être exporté vers la circulation sanguine par la ferroportine (FPN), le seul exportateur de fer connu chez les mammifères (voir figure 2). Ce transporteur est exprimé non seulement dans les cellules qui absorbent (entérocytes), mais aussi dans les cellules qui stockent le fer (hépatocytes et macrophages réticulo-endothéliaux), ce qui est cohérent avec ses rôles établis dans l'absorption et le recyclage du fer (13).

Il a été démontré que la transcription de la FPN est régulée par la carence en fer, l'hypoxie, les métaux de transition, le fer héminique et les cytokines inflammatoires (14). Il convient de noter que non seulement le fer non héminique, mais aussi le fer héminique peuvent induire la transcription de FPN. Au niveau post-traductionnel, l'expression de FPN est régulée par l'hépcidine, une petite hormone peptidique hépatique qui se lie à FPN pour provoquer son internalisation et sa protéolyse (15).

Outre la FPN, une ferroxidase transmembranaire appelée héphaestine est située dans la membrane basolatérale et, en combinaison avec la céruloplasmine plasmatique, contribue à

oxyder le fer ferreux exporté en fer ferrique. Ce fer est ensuite complexé à la principale protéine plasmatique de transport du fer, la transferrine, pour être transporté dans la circulation (9,16).

- Absorption du fer héminique :

Il est bien établi que le fer héminique est une source de fer dans l'alimentation nettement plus efficace que le fer non héminique. Son principal site d'absorption est l'épithélium duodénal, par une voie différente de celle de l'absorption du fer non héminique. Cependant, l'identité du transporteur d'hème putatif exprimé par le duodénum proximal était inconnue jusqu'à lorsque Shayeghi et al. ont proposé la protéine de transport d'hème1 (HCP1) comme protéine candidate (17). HCP1 transporte l'hème, et ses analogues tels que la protoporphyrine de zinc, de la lumière intestinale aux cellules épithéliales intestinales.

À l'intérieur des entérocytes, le fer héminique est principalement catabolisé par l'enzyme microsomale hème oxygénase-1 (HO-1) en biliverdine, monoxyde de carbone (CO) et fer libre (18). Il est probable qu'après avoir été désassemblé par l'HO-1, le fer libéré emprunte les mêmes voies de stockage et de transport que le fer inorganique. Ainsi, le fer libre ferait partie du pool de fer labile, qui est livré soit à la ferritine et éliminé de l'organisme avec les entérocytes exfoliés, soit au côté basolatéral pour être exporté vers les capillaires sanguins par la ferroportine (19).

Il a été constaté que l'absorption du fer est saturable, la quantité maximale absorbée quotidiennement étant de 2 mg de fer (5,10).

3.3. Transport du fer :

Le fer ferreux libéré dans la circulation par les entérocytes est oxydé en fer ferrique par des ferroxidases, telles que l'héphaestine et/ou la céruloplasmine. Dans ce processus, la céruloplasmine capture et oxyde deux ions ferriques (20). Ensuite, la céruloplasmine se lie à la transferrine en formant le complexe céruloplasmine-transferrine. Avec la transferrine et dans le complexe céruloplasmine-transferrine formé, deux ions ferreux sont transférés de la céruloplasmine aux deux lobes C de deux transferrines (21).

La transferrine est la principale protéine du transport du fer. C'est une protéine bilobée à chaîne unique dont le poids moléculaire est d'environ 80 kDa (22). Chaque lobe (appelé lobe N et lobe

C) possède un site unique de fixation du fer avec une affinité extrêmement élevée pour le fer ferrique ($K_d = 10^{-23}M$) (23). Malgré cela, la liaison est réversible. La liaison du fer ferrique à la transferrine nécessite du carbonate comme anion synergique et entraîne un changement de conformation de la protéine, qui passe de la forme apotransferrine "ouverte" à la forme holotransferrine "fermée", dans laquelle les ions ferriques sont enfouis profondément dans chaque lobe (22). Cela permet de maintenir le fer dans un état soluble mais inactif du point de vue de l'oxydoréduction, afin qu'il puisse être transporté en toute sécurité dans l'organisme.

La transferrine est produite principalement par le foie et est l'une des protéines les plus abondantes dans le plasma, étant présente à 2-4mg/mL chez les humains (24). Dans des conditions normales, la quasi-totalité du fer présent dans la circulation est liée à cette protéine, bien qu'elle ne soit généralement saturée en fer qu'à 30 % (25). Cela est possible car la transferrine existe sous quatre formes moléculaires : apotransferrine, monoferrique A transferrine, monoferrique B transferrine et diferriquetransferrine= holotransferrine ; mais tout le fer lié à la transferrine peut être considéré physiologiquement comme un seul pool homogène.

Il est probable que la capacité supplémentaire de liaison du fer constitue un tampon en cas d'afflux soudain de fer dans la circulation dû au fer absorbé dans l'alimentation, au fer recyclé et libéré par les macrophages réticulo-endothéliaux, et au fer utilisé par la moelle osseuse et d'autres tissus. Malgré cela, la quantité de fer dans la circulation est maintenue à un niveau relativement constant. Si, les niveaux de fer circulant dépassent la capacité de liaison de la transferrine, du fer non lié à la transferrine (NTBI) hautement toxique peut se former.

Dans des circonstances physiologiques, la principale voie d'utilisation du fer par la plupart des cellules implique le fer lié à la transferrine et le récepteur de transferrine (TfR1) (26) Les cellules se fixent à la transferrine en fonction du nombre de TfR1 situés à la surface de la cellule. Cette glycoprotéine transmembranaire forme un homodimère à liaison disulfure, qui peut lier une molécule de transferrine à chacune de ses sous-unités. Il est intéressant de noter que le statut ferrique de la transferrine influe sur son affinité pour TfR1. Ainsi, la transferrine diferrique se lie à la TfR1 avec une affinité 30 et 500 fois plus élevée que la transferrine monoferrique et apotransferrique, respectivement (27). Le complexe holotransferrine/TfR1 est internalisé par endocytose médiée par les récepteurs via des puits recouverts de clathrine. L'acidification de

l'endosome par une pompe à protons ATPase à pH 5,5 déclenche un changement de conformation de la transferrine entraînant la libération du fer ferrique (28), tandis que la transferrine reste liée à TfR1.

Le fer ferrique est réduit en fer ferreux par une ferréductase endosomale, l'antigène épithélial transmembranaire de la prostate 3 (STEAP3) (29), ou par un nouveau mécanisme impliquant l'ascorbate cellulaire. Le fer est ensuite transporté à travers la membrane endosomale vers le cytoplasme cellulaire par DMT1 ou ZIP14 (12,30). Ce fer cytosolique naissant devient alors une partie d'un chélateur ou fer plasmatique labile mal caractérisé et peut être utilisé pour le métabolisme, stocké dans la ferritine ou libéré dans l'espace extracellulaire (31). Enfin, le complexe apotransferrine/TfR1 retourne à la membrane cellulaire, où l'apotransferrine est recyclée dans la circulation sanguine, disponible pour recapturer le fer.

Un deuxième récepteur de la transferrine, TfR2, a été décrit. A l'opposé de l'ubiquiste TfR1, TfR2 est principalement exprimé dans le foie (32,33). Il semble que le rôle principal joué par TfR2 est celui de capteur des taux de fer liés à la transferrine dans les autres tissus et de signalisation en cas de saturation de la transferrine plutôt que l'absorption du fer en soi (34). Ceci est soutenu par des données montrant que si l'expression de TfR1 est typiquement régulée à la hausse dans les situations de carence en fer cellulaire et régulée à la baisse dans les situations de surcharge en fer (32), l'expression de TfR2 n'est pas régulée par le statut en fer cellulaire.

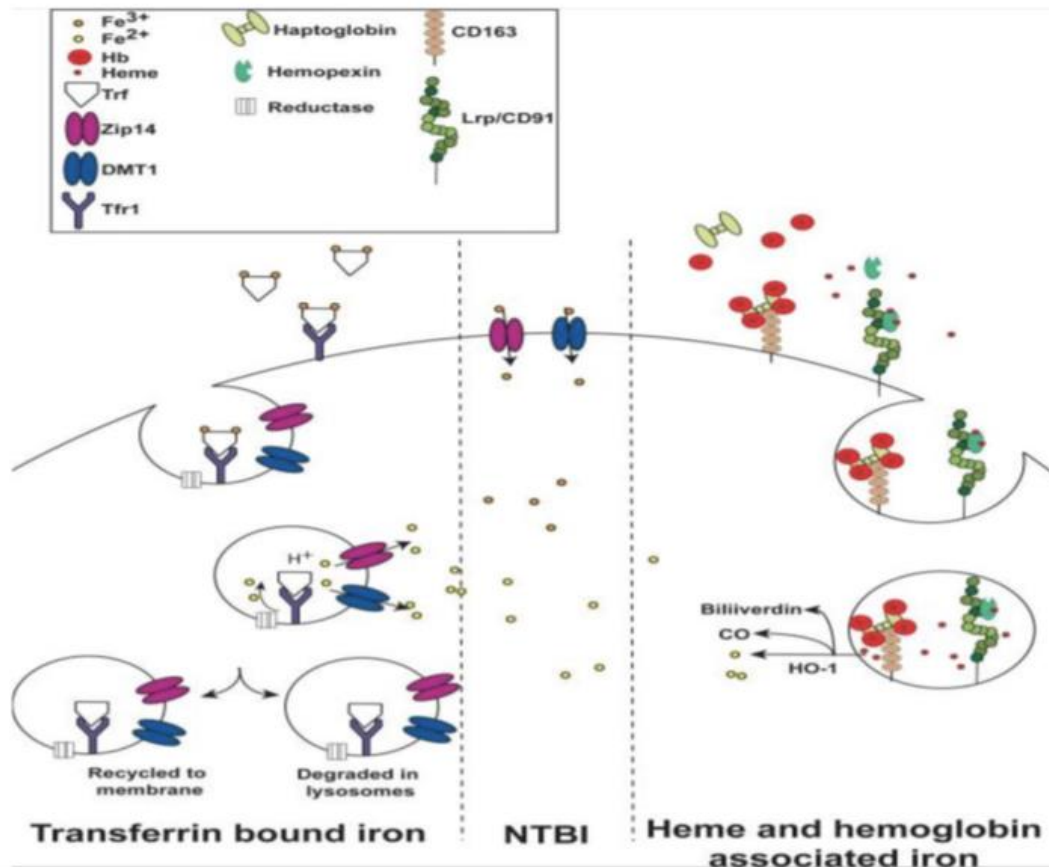


Figure 2 : Transport de fer.

Le fer hémérique libre libéré dans la circulation est capturé par l'hémopexine, qui dirige l'hème vers les cellules parenchymateuses du foie pour le catabolisme de l'hème, le stockage du fer et sa redistribution, ainsi que vers la rate et les macrophages. De manière cohérente, il a été constaté que le récepteur responsable de la capture du complexe hémopexine-hème, LRP/CD91, est exprimé dans un large éventail de types de cellules, notamment les hépatocytes, les macrophages, les adipocytes, les neurones et les syncytiotrophoblastes. LRP/CD91 conduit les complexes hémopexine-hème à l'endocytose et à la dégradation du fer hémérique, principalement dans le foie (35).

L'absorption des complexes hémopexine-hème stimule la transcription de l'HO-1 afin de dégrader l'hème en biliverdine, CO et fer libre (36). Il est probable que le fer libéré par l'enzyme HO-1 du réticulum endoplasmique soit stocké dans les molécules de ferritine.

3.4. Stockage du fer :

Le corps humain stocke le fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine dans le foie, la rate, la moelle, le duodénum, les muscles squelettiques et d'autres zones anatomiques.

Ferritine :

Le fer cellulaire en excès est stocké sous forme d'oxyde de fer dans le noyau de ferritine. Cette protéine représente la molécule la plus commune et la plus ancienne de l'homéostasie du fer. Son rôle principal est la séquestration du fer dans laquelle elle fonctionne comme une ferroxidase, convertissant le Fe (+2) en Fe (+3). Ainsi, le fer est internalisé et séquestré dans le noyau minéral de la ferritine, tandis qu'une libération contrôlée du métal garantit sa disponibilité pour les processus cellulaires critiques tout en protégeant les lipides, l'ADN et les protéines des effets potentiellement toxiques du fer (lorsque le Fe (+2) se lie à la ferritine, il est facilement oxydé par l'activité ferroxidase intrinsèque de la H-ferritine dans une réaction dépendante de l'oxygène en Fe(+3), ce qui empêche toute réaction de Fenton cellulaire de se produire). De ce fait, le stockage et la détoxification du fer représentent les principales fonctions de ces molécules (37,38).

L'apoferritine, la forme sans fer de la protéine, forme un récipient à peu près sphérique d'environ 450 kd. À l'intérieur duquel le fer ferrique est stocké sous forme de ferrihydrite minérale dans la forme holoferritine.

Des canaux dans l'enveloppe de la ferritine peuvent faciliter l'entrée et sortie du fer. L'enveloppe de l'apoferritine chez les mammifères est composée de 24 sous-unités avec deux types de ferritine fonctionnellement et génétiquement distincts : la ferritine légère (L-ferritine) et la ferritine lourde (H-ferritine) (39). Chez l'homme, leurs masses moléculaires sont respectivement de 19 et 21 kDa. La sous-unité lourde est principalement responsable de l'activité ferroxidase du complexe de ferritine, tandis que la sous-unité légère facilite le stockage du fer dans le noyau de ferritine. Le rapport de ces sous-unités varie largement en fonction du type de tissu et peut être modifié par des conditions inflammatoires et infectieuses. Les ferritines tissulaires sont riches en sous-unités H (principalement présentes dans le cœur et les reins) et en sous-unités L (principalement présentes dans le foie et la rate). Le stockage efficace du fer,

jusqu'à 4500 atomes de fer par ferritine, nécessite la coopérativité des deux sous-unités de la ferritine (40).

La ferritine est également présente sous forme extracellulaire dans le sérum, où elle sert de marqueur clinique important du statut ferrique (41,42).

Hémosidérine :

L'hémosidérine est le produit de dégradation insoluble de la dégradation lysosomale incomplète de la ferritine. Dans des conditions physiologiques, l'hémosidérine n'est pas un donneur de fer efficace mais joue un rôle protecteur.

Sous réserve de conditions telles que l'inflammation et l'hypoxie, elle peut devenir un donneur de fer favorisant la production de radicaux libres et les lésions tissulaires dans les cellules surchargées en fer (43).

Dans des conditions de surcharge en fer, elle devient la protéine de stockage du fer prédominante. Une surcharge prolongée en fer entraîne une accumulation d'hémosidérine dans les tissus, qui se manifeste cliniquement par une hémosidérose, et sa forme grave avec des lésions tissulaires, l'hémochromatose (44).

3.5. Recyclage du fer :

Contrairement à la plupart des nutriments essentiels, il n'existe aucun mécanisme d'excrétion actif pour le fer chez l'homme. Cependant, de petites quantités, environ 1 à 2 mg par jour, sont perdues chez les individus en bonne santé par exfoliation des cellules de la peau et du système gastro-intestinal (1 mg/jour) et par la sueur (0,2 à 0,3 mg/jour), dans l'urine (<0,1 mg/jour), les cheveux et la bile. Les pertes sont légèrement plus élevées chez les femmes en âge de procréer en raison des pertes supplémentaires dues aux menstruations, à la grossesse et à la lactation (2).

Par conséquent, le recyclage du fer, à partir des globules rouges sénescents par les cellules réticulo-endothéliales de la rate et le foie, représente la majeure partie de l'homéostasie du fer chez l'homme.

Chez l'homme, le flux de fer provenant des macrophages dépasse largement les flux entrants provenant de l'absorption du fer alimentaire et du fer stocké dans les hépatocytes.(45)

Contrairement aux autres types de cellules qui absorbent le fer principalement sous forme de transferrine diférique, les macrophages de la rate et du foie (cellules de Kupffer) reconnaissent les érythrocytes endommagés ou sénescents, les phagocytent et les digèrent pour en extraire l'hème et éventuellement le fer.

L'hème est dégradé par l'action de l'hème oxygénase (HO ; principalement HO-1) qui libère le fer dans le cytoplasme pour une exportation éventuelle par la ferroportine de la membrane plasmique (46).

Dans la vacuole phagocytaire, l'érythrocyte est exposé aux espèces réactives de l'oxygène et aux enzymes hydrolytiques, ce qui entraîne la libération de l'hémoglobine et éventuellement de l'hème dans le liquide vacuolaire. Là, l'enzyme HO-1, inductible à l'hème, utilise l'oxygène moléculaire et les équivalents réducteurs de NADPH pour cliver l'hème en quantités équimolaires de fer, de monoxyde de carbone et de biliverdine (18,47). La biliverdine est ensuite réduite en bilirubine par la biliverdine réductase. L'HO-1 est une protéine ancrée dans la membrane, fortement exprimée dans le foie et la rate, et principalement mais non exclusivement localisée dans le réticulum endoplasmique, d'où elle peut être libérée lorsque ce compartiment contribue à la formation de la membrane phagosomale.

Les défauts d'érythrophagocytose conduisent à une homéostasie du fer, qui peut aboutir soit à une anémie ferriprive soit à une surcharge en fer.

4. Régulation du fer :

Le fer est un élément essentiel requis pour de nombreux processus cellulaires et organiques fondamentaux, les fonctions biologiques qu'il remplit dépendent de sa propriété en tant que métal de transition, de donner et d'accepter facilement des électrons pour participer à des réactions d'oxydoréduction. Toutefois, en excès, le fer peut également catalyser la production de radicaux libres, qui peuvent endommager l'ADN, les protéines et les lipides.

Pour relever le double défi de fournir suffisamment de fer pour assurer les fonctions essentielles tout en limitant la toxicité de l'excès de fer, le métabolisme du fer doit être finement régulé.

L'homéostasie du fer est régulée à la fois au niveau cellulaire et au niveau systémique, avec une interférence importante entre ces niveaux.

4.1. Aperçu de l'homéostasie cellulaire du fer :

La régulation du métabolisme cellulaire du fer est coordonnée par un réseau complexe de changements dans l'expression et/ou l'activité des protéines impliquées dans l'absorption, le stockage/utilisation et la libération du fer. Ces changements, qui résultent de boucles de rétroaction activées en réponse à des modifications des niveaux de fer, de la saturation en oxygène et/ou des oxydants, sont essentiels pour d'abord régler avec précision la vitesse à laquelle le fer est rendu disponible dans la cellule pour son utilisation métabolique et puis pour minimiser les effets délétères qui résultent d'un excès de fer utilisé dans les réactions d'oxydo-réduction ou libre dans les compartiments subcellulaires sensibles. Les principaux mécanismes impliqués dans cette régulation interviennent aux niveaux transcriptionnel, post-transcriptionnel et post-traductionnel.

-Régulation cellulaire par le système IRE/IRP :

L'expression de TfR1, de la ferritine et de la ferroportine est régulée de manière coordonnée et post-transcriptionnelle par la liaison des protéines régulatrices du fer (IRP1 et IRP2) aux éléments sensibles au fer (IRE) dans les régions non traduites de leurs ARNm (48). Les interactions IRE/IRP ont lieu dans les cellules carencées en fer et entraînent la stabilisation de TfR1 (dans la région non traduite 3'-UTR) et la répression transcriptionnelle des ARNm de la ferritine et de la ferroportine (dans l'UTR 5').

En cas d'augmentation du fer intracellulaire, les IRP sont actives pour la liaison IRE, permettant la dégradation de l'ARNm TfR1 et la synthèse de la ferritine et de la ferroportine. Le système IRE/IRP est également responsable de la régulation d'autres protéines liées de manière directe ou indirecte au métabolisme du fer, comme le transporteur DMT1, l'enzyme de biosynthèse de l'hème spécifique aux érythroïdes, l'acide aminolévulinique synthase 2 (ALAS2), l'enzyme du cycle de l'acide citrique mitochondrial, la m-aconitase, ou le facteur 2 α inducible par l'hypoxie (HIF2 α).

IRP1 et IRP2 sont structurellement apparentés, mais sont régulés par des mécanismes distincts. Dans les cellules riches en fer, IRP1 contient un cluster [4Fe-4S] qui le convertit en c-aconitase cytosolique. La carence en fer déclenche un changement de conformation et la réapparition du

cluster [4Fe-4S], ce qui permet la liaison à l'IRE(49). Ainsi, IRP1 est une protéine bifonctionnelle avec deux activités mutuellement exclusives. Le cluster [4Fe-4S] d'IRP1 est sensible aux oxydants et stable sous hypoxie. Dans les cellules oxygénées riches en fer, IRP2 subit une dégradation protéasomique via FBXL5 ; cette ubiquitine ligase est dégradée lors de la perte d'un centre Fe-O-Fe en cas de carence en fer ou d'hypoxie, ce qui réduit la stabilisation d'IRP2 (50). Des données récentes suggèrent que FBXL5 se lie à IRP2 lors de l'assemblage du cluster [2Fe-2S], qui doit être maintenu à l'état oxydé par l'oxygène.(43)

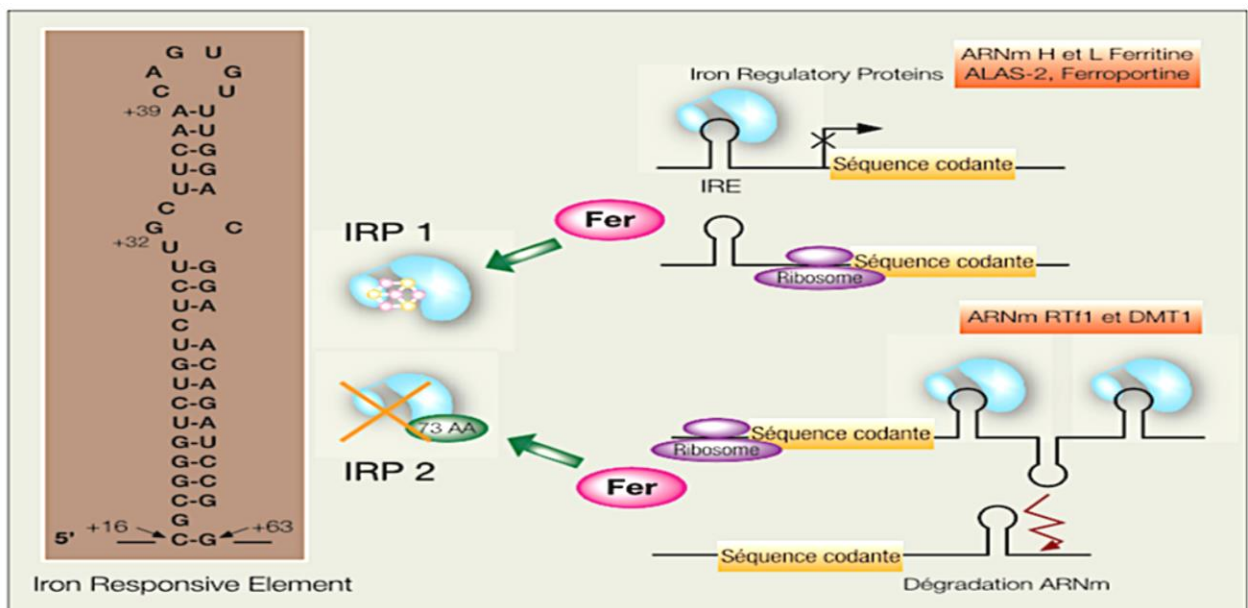


Figure 3 : système IRE-IRP.

Des motifs nucléotidiques appelés IRE sont présents dans la région 5' non codante des ARNm codant pour les sous unités L et H ferritine, pour la forme erythroïde de l'acide delta aminolevulinate synthase (ALAS-2) et pour la ferroportine. Aussi, plusieurs motifs IRE ont été identifiés dans la région 3' non codante d'ARNm codant pour des protéines impliquées dans le transport du fer (DMT1, RTf1). Des protéines senseurs du fer, IRP1 et IRP2, la fixation d'une de ces molécules sur un IRE dans la partie 5' non codante réprime la traduction (ARNm ferritine, ferroportine, ALAS-2), tandis que la fixation sur un IRE dans la région 3' non codante stabilise l'ARNm (RTf1 et DMT1). L'augmentation du fer intracellulaire entraîne un

changement de conformation de l'IRP1 par acquisition d'un centre fer-soufre (4Fe-4S) « qui va lui attribuer une aconitase cytosolique », ou l'oxydation de l'IRP2 suivie de sa dégradation par le protéasome.. Il s'en suit l'augmentation rapide de synthèse de ferritine ou la destruction de l'ARNm TfR1.

-Régulation du fer spécifique à l'érythroïde au-delà du système IRE/IRP :5

Les cellules érythroïdes absorbent de grandes quantités de fer via TfR1 pour la biosynthèse de l'hème. Le fer intracellulaire ne favorise pas la déstabilisation de l'ARNm TfR1 via l'inactivation des IRP, comme dans les cellules non érythroïdes. Le contournement de la rétroaction négative des IRP assure un apport suffisant en fer et peut être lié au ciblage rapide du fer mitochondrial ("kiss-and-run"). En outre, TfR1 est transcriptionnellement induit par des facteurs spécifiques aux érythroïdes et d'autres facteurs, tels que GATA-1, ETS-1, STAT5A et HIF1. Ces mécanismes maintiennent des niveaux élevés d'ARNm de TfR1 et assurent une synthèse robuste de TfR1 malgré une absorption continue de fer.

4.2. Aperçu de l'homéostasie systémique du fer :

-Régulation systémique hormonale du fer par l'hépcidine :

L'hépcidine est un peptide de 25 acides aminés dérivé du foie, identifié comme l'hormone systémique régulatrice du fer en 2000. (51)

Son expression est induite lorsque les réserves de fer de l'organisme sont élevées, ainsi que lors d'une infection ou d'une inflammation, le résultat net étant une baisse du taux de fer sérique.

En revanche, il est également connu que la carence en fer, l'hypoxie et la demande érythropoïétique, réduit les niveaux d'hépcidine afin d'augmenter la disponibilité du fer pour la production de globules rouges. Dans ces conditions, l'entrée du fer dans le plasma est augmentée suite à sa suppression. Un suppresseur clé de l'hépcidine est l'érythroferrone (ERFE), une hormone produite dans les érythroblastes (52,53).

Le rôle de l'hépcidine dans l'homéostasie du fer consiste à contrôler le niveau d'efflux de fer de trois types de cellules clés dans la circulation : a) l'efflux de fer dans la circulation portale à partir des entérocytes duodénaux lors de l'absorption du fer alimentaire ; b) la libération de fer recyclé par les macrophages ; et c) la libération de fer par les hépatocytes (54).

L'hepcidine réduit l'absorption du fer non héminique par les entérocytes intestinaux en se liant au seul exportateur cellulaire connu de fer non héminique, la FPN (15). Cela favorise l'ubiquitination et l'internalisation de la ferroportine dans les lysosomes, où elle subit une dégradation. La fixation de l'hepcidine peut également occlure le canal d'exportation du fer de la ferroportine et ainsi empêcher l'efflux de fer ; ce mécanisme est particulièrement pertinent dans les globules rouges. En outre, Cao et al. ont observé que l'expression de l'hepcidine a également un impact sur la variation de l'absorption du fer héminique (59%), bien qu'elle ait un impact relatif plus important sur l'absorption du fer non héminique (63%). L'interaction hepcidine-ferroportine explique également la régulation du recyclage réticulo-endothélial du fer, en diminuant l'efflux de fer dans le plasma suite au renouvellement phagocytaire des érythrocytes effacés, et la libération de fer par les hépatocytes (48).

L'expression de l'hepcidine est régulée par une cohorte de protéines, dont la protéine HH appelée HFE, TfR2 et l'hémojuveline (HJV), qui peuvent détecter les niveaux de fer circulant et relayer ces messages par des voies de transduction du signal vers le noyau pour réguler la transcription de l'hepcidine (55,56). La perturbation de l'une de ces protéines entraîne une régulation inappropriée de l'expression de l'hepcidine et provoque par conséquent une surcharge en fer ou une carence en fer. Ces dernières années, la voie de la protéine morphogénétique osseuse-facteurs de transcription SMAD (BMP- SMAD) a été démontrée comme la voie prédominante responsable de la régulation de l'HAMP en réponse au fer (57). Il a été observé que dans les hépatocytes, les niveaux de BMP6 sont en corrélation avec les réserves de fer, mais une régulation plus complexe de BMP6 a été suggérée (58–60).

En fait, le rôle de "détecteur de fer" du foie pourrait être une fonction de plusieurs types de cellules, en particulier les cellules endothéliales sinusoidales du foie et les cellules stellaires hépatiques, mais aussi les hépatocytes, qui peuvent détecter les niveaux de fer et répondre en libérant du BMP6 (61). Ceci initie une cascade d'événements dans les hépatocytes conduisant à la production d'hepcidine. Cette diapophonie intercellulaire semble être l'un des mécanismes médiateurs de l'augmentation de la BMP6 en réponse au fer, mais les voies moléculaires réelles qui sous-tendent la production de BMP6 en réponse au fer sérique ou aux réserves de fer du foie restent encore à identifier.

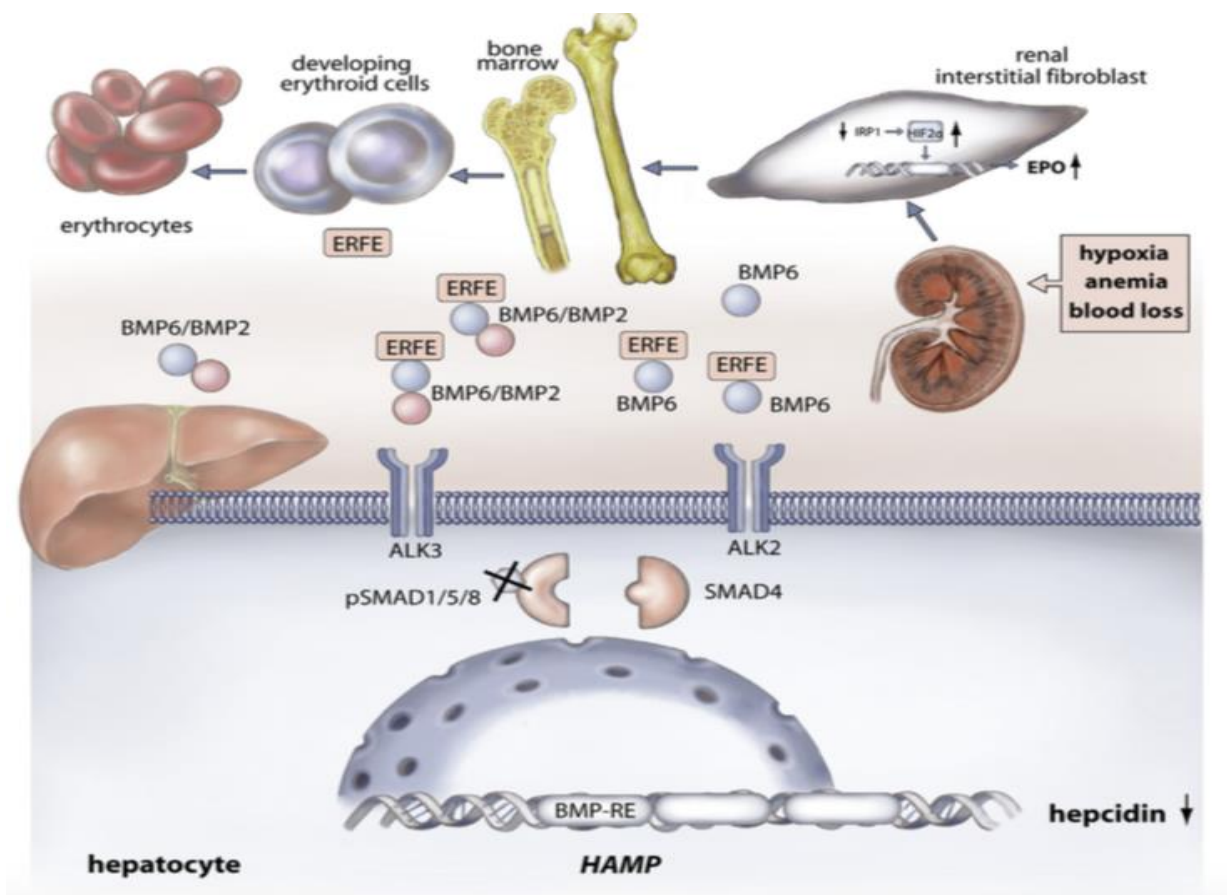


Figure 4 : Mécanisme de suppression de l'hepcidine par l'érythropoïétine (EPO).

Dans des conditions d'hypoxémie, les fibroblastes interstitiels rénaux sécrètent l'érythropoïétine (EPO), une cytokine qui stimule l'érythropoïèse compensatoire dans la moelle osseuse. L'une des cibles de l'EPO dans les érythroblastes est ERFE, une hormone qui agit comme régulateur érythropoïétique de l'hepcidine. ERFE se lie à BMP6 et aux hétérodimères BMP6/BMP2 et les séquestre, empêchant la signalisation de l'hepcidine par BMP/SMAD. L'expression de l'EPO est induite de manière transcriptionnelle par HIF2 α , qui à son tour est régulée de manière post-traductionnelle par le fer et l'oxygène via des prolyl-hydroxylases, tandis que la traduction de l'ARNm de HIF2 α est sous le contrôle de IRP1. Cela fournit un exemple d'interaction entre le métabolisme du fer cellulaire et systémique.

Le déficit en hépcidine permet une hyperabsorption du fer alimentaire, un efflux de fer increusé à partir des macrophages, une saturation de la transferrine, une accumulation du NTBI et un dépôt progressif de fer dans les cellules parenchymateuses des tissus. Ce sont les caractéristiques de l'hémochromatose héréditaire, un trouble endocrinien de surcharge en fer (62).

4.3. Interaction entre le métabolisme du fer cellulaire et systémique :

Les mécanismes cellulaires et systémiques de l'homéostasie du fer se croisent dans les tissus périphériques tels que le rein, le foie et le duodénum. Les fibroblastes rénaux interstitiels produisent de l'érythropoïétine en réponse à l'hypoxémie pour stimuler la prolifération des cellules précurseurs érythroïdes. Le mécanisme implique une induction transcriptionnelle de l'érythropoïétine par HIF2 α lors de sa stabilisation, suite à l'inactivation des prolyl hydroxylases dépendantes de l'oxygène. La traduction de l'ARNm de HIF2 α est sous le contrôle d'IRP1, qui est abondant dans le rein. Ainsi, IRP1 contrôle l'érythropoïèse et l'homéostasie systémique du fer via l'hépcidine, considérant que l'érythropoïétine induit le suppresseur d'hepcidine ERFE.

Les hépatocytes sont le site de production de l'hépcidine. Les souris avec une perturbation de TfR1 spécifique aux hépatocytes sont viables mais expriment un taux d'hépcidine trop élevé par rapport à leur faible teneur en fer dans le foie, et sont prédisposées à l'anémie ferriprive (26). Ces données sont cohérentes avec une fonction suppressive de TfR1 sur l'hepcidine, vraisemblablement via son interaction avec HFE. Puisque l'expression de TfR1 est régulée de manière post-transcriptionnelle par les IRP, ces données mettent en évidence un autre exemple d'interaction entre le métabolisme du fer cellulaire et systémique.

Les entérocytes duodénaux internalisent le fer de la lumière via DMT1 et l'exportent vers le plasma via la ferroportine. L'expression de ces deux transporteurs, ainsi que de la ferriréductase DCYTb, est transcriptionnellement induite par la carence en fer via HIF2 α . L'efflux cellulaire autonome de fer via la ferroportine inactive les prolyl hydroxylases, qui à leur tour stabilisent HIF2 α , ce qui entraîne l'induction transcriptionnelle de DMT1 et DCYTb pour augmenter l'absorption du fer, et finalement la ferroportine pour stimuler l'entrée du fer dans le plasma. Les IRP pourraient renforcer ces réponses en stabilisant une isoforme de l'ARNm de DMT1 qui contient un IRE 3' UTR. En outre, les IRP pourraient contribuer à mettre fin à l'absorption du

fer une fois les besoins métaboliques satisfaits par l'inhibition translationnelle de l'ARNm de HIF2 α et d'une isoforme de l'ARNm de la ferroportine contenant un IRE 5'UTR (63).

En conclusion, Le métabolisme du fer est étroitement régulé au niveau cellulaire et systémique pour répondre aux besoins métaboliques et minimiser la toxicité potentielle du fer.

Le système IRE/IRP domine dans les cellules et l'axe hepcidine/ferroportine régule le trafic du fer dans l'organisme. Les voies homéostatiques cellulaires et systémiques du fer se croisent dans le rein, le foie et surtout le duodénum, le tissu qui permet l'entrée du fer alimentaire dans l'organisme. La compréhension des voies de régulation du fer est essentielle pour le développement de nouvelles thérapies visant à cibler les troubles liés au fer.

5. Physiopathologie de l'hémochromatose post-transfusionnelle :

Les mécanismes homéostatiques du fer sont essentiels à la physiopathologie de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Chez l'homme, ces mécanismes sont les mieux adaptés pour augmenter l'acquisition du fer dans des conditions de carence en fer ou d'anémie, ou pour limiter la distribution du fer à partir du système macrophagique pendant une inflammation. En revanche, ils ne sont pas bien adaptés pour contrôler la distribution de la surcharge en fer post-transfusionnelle ou pour éliminer l'excès de fer.

La surcharge chronique en fer résulte principalement de transfusions sanguines répétées dans un certain nombre de troubles hématologiques. En effet, les informations les plus complètes concernant la surcharge en fer chronique sévère proviennent de décennies d'expérience dans la gestion des patients atteints de thalassémie majeure, une hémoglobinopathie dans laquelle la morbidité principale provient de la surcharge en fer et qui est fatale, si elle n'est pas traitée.

La toxicité due à la surcharge en fer post-transfusionnelle dépend d'un certain nombre de facteurs en plus du degré de surcharge en fer tissulaire lui-même. Et bien que l'expérience de la thalassémie ait été très utile, elle n'est pas entièrement applicable à tous les troubles associés à la surcharge en fer, car les schémas de distribution du fer dans les tissus et la gravité des lésions tissulaires diffèrent entre eux.

Récemment, nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension du traitement de la surcharge transfusionnelle, la capacité de mesurer de manière non invasive le fer tissulaire chez

l'homme par imagerie par résonance magnétique (IRM), les percées majeures dans la compréhension de la physiologie moléculaire de la régulation du fer et la disponibilité de nouveaux agents chélateurs du fer ont entraîné une amélioration spectaculaire de la survie des patients atteints de surcharge secondaire en fer sévère.

- les principales caractéristiques de l'équilibre normal et pathologique du fer :

Les patients atteints d'hémoglobinopathies présentent des différences significatives dans l'utilisation du fer et l'apport en fer par transfusion, ce qui entraîne une absorption pathologique du fer, une surcharge en fer et une toxicité. Chez ces patients, les changements relativement faibles de l'absorption alimentaire et l'excrétion minimale de fer ne sont pas suffisants pour maintenir l'équilibre en fer.

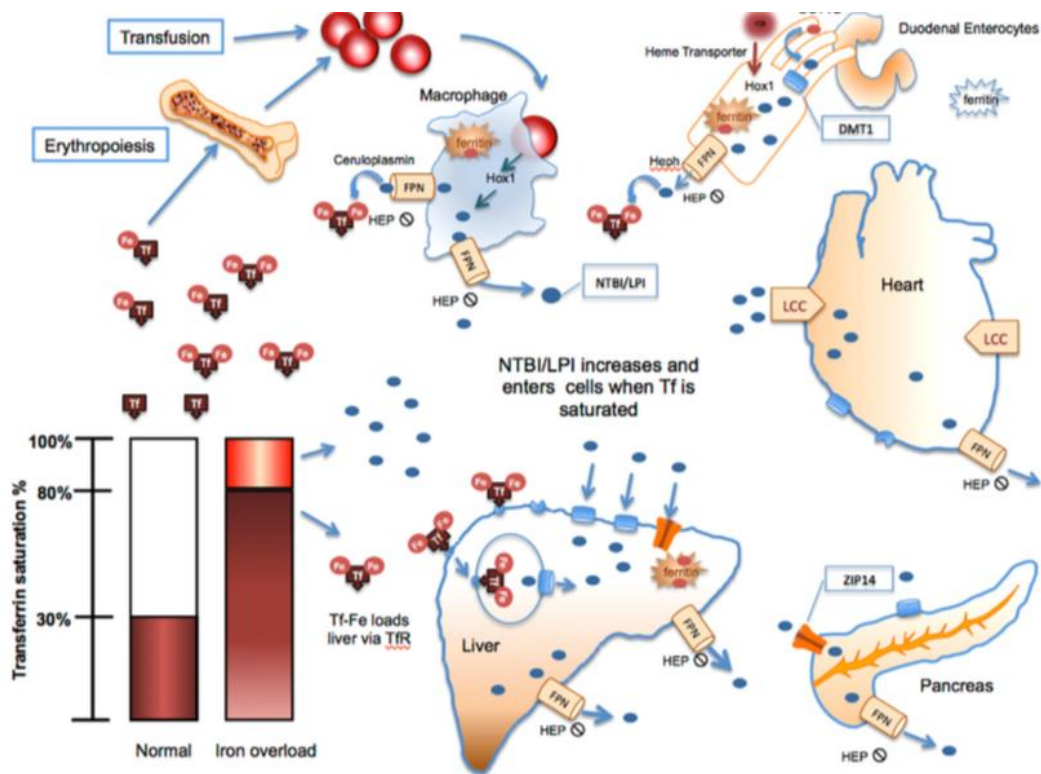


Figure 5 : Homéostasie du fer dans la surcharge en fer post-transfusionnelle.

Lorsque les globules rouges sont phagocytés par les macrophages réticulo-endothéliaux, l'hémoglobine est dégradée par l'hème oxygénase (Hox1) et le fer est exporté par la ferroportine (FPN) et se lie à la transferrine (Tf). Lorsque la Tf est saturée, le fer non lié à la transferrine

(NTBI) et le fer plasmatique labile (LPI) peuvent pénétrer dans les organes par le transporteur de métaux divalents (DMT1), le ZIP14 et les canaux calciques de type L (LCC). Le LPI et le fer cellulaire labile sont des espèces hautement réactives du NTBI qui sont capables de provoquer des dommages oxydants directs. La transferrine diférique entre dans la moelle et le foie par les récepteurs de transferrine 1 et 2. L'hème et le fer ferrique entrent dans l'intestin et sont exportés par la FPN. L'hépcidine (HEP) bloque l'exportation du fer par la FPN (64).

Fer non lié à la transferrine (NTBI) et fer plasmatique labile (LPI)

Environ 20 à 30 % de la transferrine est normalement liée au fer. Le NTBI désigne un groupe hétérogène de complexes ferriques potentiellement toxiques que l'on trouve dans le plasma, principalement des complexes Fe^3 β -citrate ou albumine. Le NTBI peut être détecté dans le plasma dès que la saturation de la transferrine atteint 35 % et augmente significativement lorsque la saturation de la transferrine dépasse 70 à 80 % (65). La saturation en transferrine peut être utilisée comme substitut de la NTBI lorsqu'elle est supérieure à 35%. Cependant, une fraction du NTBI, connue sous le nom de LPI, est très faiblement liée aux protéines, est très active en termes d'oxydoréduction et est considérée comme la principale espèce responsable des dommages oxydatifs causés par le fer (66). Dans des conditions normales, le NTBI/LPI ne devrait pas être trouvé dans le plasma. Cependant, en présence d'une surcharge en fer, une fois que la Tf est saturée, les niveaux de NTBI/LPI augmentent de manière significative et peuvent facilement pénétrer dans de nombreux types de cellules, entraînant une augmentation de l'ICL. On pense qu'il s'agit principalement de Fe^2 β -glutathion (67) et qu'il est très réactif, provoquant des lésions et des défaillances des organes.

Distribution du NTBI dans les organes :

Lorsque la transferrine devient saturée, les niveaux de NTBI/LPI augmentent, et le NTBI/LPI pénètre facilement dans le foie, le pancréas, les glandes endocrines et les cardiomyocytes par des voies non dépendantes de la transferrine. L'absorption hépatique du NTBI chez l'homme est rapide et efficace (61). Chez la souris, cette absorption implique la DMT1 et le transporteur de zinc ZIP14 (11,68), qui est régulé à la hausse dans le foie et le pancréas surchargés en fer, alors que la DMT1 est régulée à la baisse dans le foie surchargé en fer. Il existe également des preuves que ZIP14 peut jouer un rôle dans l'absorption du fer lié à la transferrine et qu'il peut

être exprimé dans le cœur. La rate et le pancréas ont la plus grande proportion d'ARNm de la DMT1 dépourvue d'IRE. Ainsi, la charge de NTBI/LPI dans la rate et le pancréas via la DMT1 ne diminue pas en réponse à une forte concentration de fer. Ceci, en combinaison avec le ZIP14 pancréatique, peut expliquer pourquoi une surcharge en fer rapide du pancréas est observée chez l'homme peu après l'augmentation du fer dans le foie (69).

Le foie se charge en fer par le biais de processus régulés médiés par les récepteurs de la transferrine et par l'absorption de NTBI, probablement par l'intermédiaire de DMT1 à la surface des hépatocytes. Les cellules contrôlent normalement l'absorption du fer en modulant l'expression du TfR1 à haute affinité. Le fer peut également pénétrer dans le foie par l'intermédiaire du TfR2 de plus faible affinité, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'absorption du fer observée lorsque le fer est abondant. Dans les états d'excès de fer, le TfR1 dans le foie est régulé à la baisse, alors que l'absorption du NTBI reste la même (70). Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore bien élucidés chez l'homme. Cependant, la capacité du foie à charger à la fois le fer lié à la transferrine et le fer non lié à la transferrine peut expliquer la surcharge très rapide du fer dans le foie chez l'homme.

Surcharge en fer cardiaque :

Les récepteurs de la transferrine sont présents dans le cœur et sont régulés à la baisse en présence d'une surcharge en fer. Cependant, le taux d'absorption du fer non lié à la transferrine dans les cultures de cellules cardiaques est 300 fois supérieur à celui du fer lié à la transferrine et est augmenté de manière significative par la surcharge en fer (71). Ainsi, une fois que les cellules cardiaques sont surchargées en fer, le taux de charge supplémentaire est augmenté. Le mécanisme exact par lequel le NTBI pénètre dans les cardiomyocytes n'est toujours pas décrit, bien que certaines études rapportent une implication des canaux calciques de type L ou de type T dans l'absorption du fer dans des conditions de surcharge et suggèrent que les bloqueurs de canaux calciques constituent un outil thérapeutique potentiel pour atténuer les effets cardiaques de la surcharge en fer (72). Cette preuve est soutenue par des études *ex vivo* qui ont démontré que la régulation négative des canaux Ca^{2+} de type L peut réduire l'absorption du fer dans des conditions de surcharge chronique (71). En cas de surcharge en fer, les canaux de type L sont donc les médiateurs de l'absorption accrue de fer ferreux, ce qui entraîne une surproduction des

espèces réactives de l'Oxygène (ROS) qui déclenchent, entre autres, un couplage excitation-contraction avec une altération des fonctions systolique et diastolique, un signe typique de la cardiomyopathie de surcharge en fer (73).

Érythropoïèse inefficace :

L'érythropoïèse est inefficace dans certains troubles de l'hémoglobine et dans les états d'insuffisance médullaire où elle peut être le résultat de l'apoptose des précurseurs des érythrocytes. L'augmentation de l'activité de la moelle, due en partie à l'anémie, entraîne de faibles taux d'hépcidine et une absorption de fer deux à trois fois supérieure à la normale (74). L'augmentation des niveaux de fer devrait augmenter l'hépcidine. Cependant, l'effet de l'augmentation de l'activité de la moelle sur la baisse des taux d'hépcidine domine l'effet de la surcharge en fer sur l'augmentation de l'hépcidine. Du moins, l'hépcidine n'augmente pas autant qu'elle le devrait pour le niveau de surcharge en fer. Les ROS produits par les interactions oxydantes avec le fer dans les hémichromes qui sont formés d'agrégats d'hème et de chaînes d' α -globine provoquent l'hémolyse des globules rouges matures et déclenchent l'apoptose des précurseurs érythroïdes (75). L'anémie entraîne une hypoxie tissulaire et une augmentation de l'EPO, ce qui conduit à une hyperplasie érythroïde, généralement sans augmentation de l'hémoglobine en raison de l'hémoglobinopathie sous-jacente.

Si une érythropoïèse inefficace entraîne une surcharge en fer, l'inverse est également vrai. Conformément au rôle de la toxicité du fer cellulaire, la perfusion d'apotransferrine (transferrine sans fer lié) à des souris thalassémiques surchargées en fer a entraîné une diminution de la saturation de la transferrine et du fer plasmatique labile. Cela a entraîné une augmentation de l'hémoglobine, une amélioration de la survie des globules rouges, la correction de nombreuses anomalies morphologiques des globules rouges, une diminution du dépôt d' α -globine sur la membrane des globules rouges, une diminution de la taille de la rate et une augmentation de la production d'hépcidine. L'amélioration de la survie des globules rouges est vraisemblablement due à la réduction des chaînes d' α -globine contenant du fer redox actif sur la membrane des globules rouges. Alors que l'apotransferrine perfusée a augmenté l'apoptose des précurseurs érythroïdes précoces, l'apoptose des précurseurs érythroïdes matures a été réduite, ce qui a entraîné une augmentation globale des précurseurs matures et, finalement, une augmentation

de l'hémoglobine. L'expression de l'hépcidine était plus élevée dans le foie des animaux traités par l'apotransferrine et la ferroportine avait tendance à être plus faible. L'augmentation de l'hépcidine serait cohérente avec une diminution des suppresseurs putatifs de l'hépcidine dérivés des érythroïdes (64,76) en raison d'une érythropoïèse inefficace réduite. L'augmentation de l'hépcidine diminuerait également la libération du fer par les macrophages et l'absorption du fer dans l'intestin. Dans l'ensemble, l'extra-médullaire érythropoïèse a été réduite et l'érythropoïèse inefficace a diminué de manière significative.

Ces études suggèrent que l'augmentation de l'hépcidine en présence d'une surcharge en fer diminue l'érythropoïèse inefficace et semble améliorer significativement l'anémie, du moins dans les modèles murins de thalassémie. D'autres stratégies qui augmentent l'hépcidine diminuent également le fer hépatique, la saturation en transferrine, le dépôt d' α -globine sur les membranes des globules rouges et la splénomégalie et améliorent les taux d'hémoglobine chez les souris thalassémiques, confirmant les résultats observés avec la perfusion d'apotransferrine. Des données préliminaires chez l'homme utilisant une protéine de fusion du récepteur de l'activine IIa, qui augmente également l'hépcidine, ont montré une augmentation des taux d'hémoglobine chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire (64). Ces données suggèrent que la toxicité du fer contribue à une érythropoïèse inefficace.

6. Exploration biologique du métabolisme du fer :

Malgré le fait que de nombreuses molécules soient venues enrichir nos connaissances en matière du métabolisme et de l'homéostasie martiale, seul un nombre restreint est utilisé en pratique clinique habituelle et dosé en routine.

En 2018, le projet Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) a publié son cinquième examen axé sur le fer. The BOND iron expert pattern (I-EP) a examiné les données sur la biologie du fer, les implications pour la santé publique et les biomarqueurs du statut en fer actuellement disponibles (77).

Les principaux biomarqueurs du bilan martial à notre disposition sont les suivants :

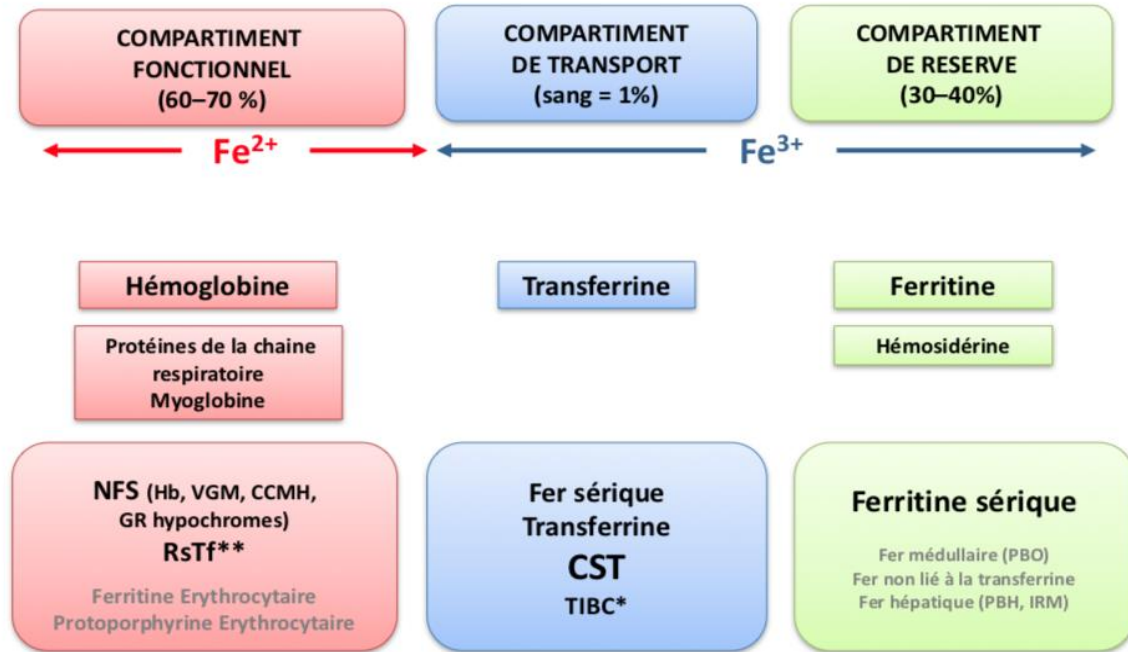


Figure 6 : Principaux biomarqueurs du bilan martial.

Cependant, il faut noter le rôle crucial d'autres paramètres complémentaires qui vont soit orienter vers un trouble du métabolisme de fer, soit aider à l'interprétation des perturbations du bilan martial. Particulièrement, le bilan inflammatoire et l'hémogramme.

-Marqueurs inflammatoires :

En effet, avant d'aborder les paramètres d'évaluation du statut ferrique, il est important de mentionner ceux liés aux états d'inflammation et d'infection car ils influencent fortement l'interprétation des résultats. Tout état inflammatoire, chronique ou aigu, peut interférer avec le transport du fer à cause de l'effet sur la régulation et la synthèse des protéines hépatiques de phase aiguë (APP) telles que l'hépcidine, la ferritine et la transferrine, affectant la distribution du fer (25). L'absorption altérée est un autre effet de l'inflammation. Cette dernière peut influencer la zone d'absorption intestinale, les cellules épithéliales et la fonction de barrière par la libération de médiateurs et de produits inflammatoires provenant de cellules immunitaires activées. Par conséquent, non seulement le fer mais aussi d'autres micronutriments sont conditionnés par l'état d'inflammation.

Les marqueurs inflammatoires APP les plus importants associés au statut ferrique sont l'interleukine-6 (IL-6), la protéine C-réactive (CRP) et l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP).

La valeur de référence pour l'IL-6 est inférieure à 1,8pg/mL et des valeurs plus élevées sont associées à une inflammation. Il existe une relation étroite entre l'IL-6 et le statut en fer puisque l'IL-6 induit la synthèse de l'hormone maîtresse de régulation du fer, l'hepcidine, pendant l'inflammation et, par conséquent, l'exportation du fer de l'entérocyte (78).

La CRP a une concentration moyenne de 0,001 g/L ; cependant, lors d'une inflammation, elle est multipliée par 20 à 1000 dans une période maximale de 48 heures. La CRP est corrélée positivement avec la ferritine et négativement avec l'hémoglobine. La concentration moyenne d'AGP est de 0,6-1,0g/L, qui peut être multipliée par 2-5 pendant l'inflammation en 4-5 jours. Cette protéine présente également une corrélation positive avec la ferritine et une corrélation négative avec l'hémoglobine. L'AGP exerce un effet plus significatif sur les indicateurs du statut nutritionnel en fer que les autres APPs (79,80).

Pour éviter une classification erronée du statut ferrique dans des conditions inflammatoires, il est possible de calculer des facteurs de correction en fonction des concentrations d'AGP et de CRP. L'approche par régression-corrélation est un outil fiable pour réduire les estimations de la carence martiale fondées sur l'inflammation dans les populations (25,79).

-Les paramètres hématologiques :

En plus de l'hémoglobine qui est une hémoprotéine du sang responsable du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus, les indices érythrocytaires tels que la détermination du nombre d'érythrocytes, du nombre de réticulocytes, de la teneur en hémoglobine des réticulocytes, du volume globulaire moyen et de la largeur de distribution des globules rouges est essentielle pour évaluer précisément le statut du fer.

6.1. Méthodes de dosage et signification des différents paramètres :

6.1.1. Fer intra-médullaire :

Le fer de la moelle osseuse est considéré comme le gold standard pour l'évaluation du statut ferrique, établissant l'absence ou la déplétion des dépôts de fer. L'évaluation se fait dans les

fragments de moelle en mesurant le composé hémossidérine, une forme insoluble de fer.

Méthode de dosage : La technique permet de mesurer la teneur en fer de la moelle osseuse dans un aspirât coloré au ferrocyanure de potassium (bleu de Prusse), c'est une technique qui donne des résultats semi-quantitatifs.

Malgré sa fiabilité, l'évaluation du taux de fer humain dans les myélogrammes n'est utilisée qu'à des fins de recherche, car elle est invasive et douloureuse. (80)

6.1.2. Fer sérique :

Le dosage du fer sérique reste un élément incontournable du bilan martial malgré les difficultés d'interprétation, car en lui-même il ne fournit pas d'informations sur le statut de fer et doit toujours être analysé en combinaison avec d'autres indicateurs.

D'autre part son dosage reste indispensable à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine et, dans l'hémochromatose évoluée, la concentration plasmatique s'avère souvent élevée, au-dessus de 30 $\mu\text{mol/l}$.

Les conditions pré-analytiques sont très importantes, ici plus qu'ailleurs, pour assurer la qualité du résultat.

Le prélèvement sanguin doit être réalisé :

- En dehors de tout traitement par le fer
- Le matin à jeun : tube hépariné ou sec
- Minimiser la stase veineuse : éviter l'hémolyse (un tube fortement hémolysé est rédhibitoire compte tenu de la grande quantité de fer contenu dans l'hémoglobine)
- en respectant le cycle nyctéméral pour le fer et la transferrine (le fer sérique présente d'importantes variations nyctémérales intra-individuelles avec une amplitude de 30 à 40% dans la journée sauf chez les patients en surcharge martiale, car ce cycle circadien est aboli chez eux (81))

Méthodes de dosage :

- Les techniques courantes de dosage du fer sérique sont de deux sortes :
 - Techniques colorimétriques sans déprotéinisation qui sont les plus utilisées et qui se déroulent en 3 étapes :
 - Libération du fer de la transferrine : Acidification (rupture de la liaison fer-transferrine en présence de l'acide citrique)
 - Réduction du fer ferrique en fer ferreux : acide thioglycolique, acide ascorbique
 - Formation de chélate coloré avec des chromogènes : Férene S (593nm) Ferrozine (562nm) avec mesure en point final

(Une centrifugation après la déprotéinisation permet d'éliminer les interférences : cuivre, hémoglobine, bilirubine, médicaments)

- Techniques physiques : Spectrométrie d'absorption atomique avec une longueur d'onde 248nm

Technique non adaptée à la routine ; réservée aux prélèvements tissulaires et urinaires

Interprétation des résultats :

Valeurs de références [$\mu\text{mol/l} = 17,92 \times \text{mg/l}$] :

- chez l'homme : 10 - 30 $\mu\text{mol/l}$ (0,55 - 1,65 mg/l)
- chez la femme : 8 - 28 $\mu\text{mol/l}$ (0,46 - 1,62 mg/l)
- chez l'enfant (1 an à puberté) : 11 - 23 $\mu\text{mol/l}$ (0,61 - 1,33 mg/l)

6.1.3. Transferrine et saturation de la transferrine en fer :

La transferrine est importante comme biomarqueur puisque ses concentrations augmentent proportionnellement aux besoins en fer. La synthèse hépatique de la transferrine est en partie régulée par l'état des réserves en fer et est donc inversement proportionnelle à la quantité de fer sérique. Lorsque les réserves en fer sont basses, la synthèse de la transferrine augmente et la saturation de la transferrine en fer diminue ; à l'inverse, lorsque les réserves en fer sont élevées, la synthèse de la transferrine diminue et la saturation de la transferrine en fer augmente (82).

Cependant, il s'agit d'un APP (protéine hépatique de la phase aiguë de l'inflammation) négatif et ses niveaux diminuent pendant l'inflammation.

Conditions de prélèvement :

- Ce sont les mêmes que celles du fer sérique.
- Il n'y a pas de cycle nyctéméral pour la transferrine, contrairement au fer (si le dosage de celui-ci est associé : prélever le matin, à jeun, cf recommandations HAS 2011).

Méthodes de dosage :

- Techniques immunochimiques : immuno-turbidimétrie, immuno-néphélométrie.
- La capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTF) est calculée à partir du dosage de la transferrinémie par la formule :

$$\text{CTF}(\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine (g/l)} \times 25$$

Le coefficient 25 correspond à $(2/80\,000 \times 10^6)$, où 80 000 est le poids moléculaire de la transferrine et 2 le nombre de valences pour le fer.

- Interprétation des résultats :
- Valeurs de référence de la transferrine :
 - La fourchette de référence est de 200-400 mg/dL.
- Valeurs de référence de la CTF :
 - Adulte : 3,5 - 5,5 mg/l (60 - 95 $\mu\text{mol/l}$)
 - Enfant : 3,2 - 5,8 mg/l (55 - 100 $\mu\text{mol/l}$)

Le coefficient de saturation de la transferrine est obtenu par le calcul suivant :

$$\text{CST \%} = (\text{Fer sérique} / \text{CTFT}) \times 100$$

Un taux < 20 % a été établi comme un indicateur d'érythropoïèse carencée en fer. Cependant, sur la base des valeurs de référence du fer sérique (50-175mg/dL) et de la transferrine (200-360mg/dL), une fourchette de référence de CST de 18-35% pourrait être établie et une fourchette plus complète de 20-50% devrait être considérée comme une référence pour les adultes en bonne santé.

Dans l'étude d'Enko et al, (2015), cet indicateur a permis de classer correctement 215 patients sur 445 (48,31 %). Cependant, il ne devrait pas être fiable dans les états inflammatoires puisque son dénominateur contient de la transferrine, un APP. Des niveaux élevés de fer non lié à la transferrine et un %CTS élevé ont été décrits comme étant associés à une surcharge en fer et à de possibles dommages oxydatifs.

6.1.4. La ferritine sérique :

La ferritine est un outil précieux tant pour l'évaluation des états pathologiques courants, comme l'anémie ferriprive, que pour l'évaluation des surcharges en fer héréditaires et acquises, comme l'hémochromatose héréditaire et les traitements transfusionnels chroniques. La ferritine sérique est sans doute le marqueur le plus utile dans la plupart des populations ce qui fait de lui le test de première intention, bien que certaines mises en garde s'appliquent. Des taux élevés de ferritine sérique peuvent constituer un indice diagnostique de troubles auto-immuns ou inflammatoires très rares mais dévastateurs, tels que le syndrome hémophagocytaire et la maladie de Still (41).

Méthodes de dosage :

- Le dosage peut être réalisé par chimiluminescence, immuno-enzymologie, immunoturbidimétrie ou immunonephélométrie.
- Malgré la standardisation, observation des écarts entre les différents systèmes analytiques (recommander l'utilisation de la même technique pour le suivi d'un même patient)

Valeurs de référence :

- L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit actuellement la carence en fer chez les adultes comme une ferritine inférieure à 15 µg/L, et chez les enfants de moins de cinq ans lorsque la ferritine est inférieure à 12 µg/L, sauf en cas d'inflammation coexistante, auquel cas il peut y avoir carence en fer lorsque la ferritine est inférieure à 30 µg/L (OMS 2011). On considère qu'il y a surcharge en fer lorsque la ferritine dépasse 200 µg/L chez l'homme et 150 µg/L chez la femme (OMS 2001). Ces seuils n'ont pas été établis à partir d'examen systématiques et de méta-analyses actualisés, et diverses autorités et laboratoires individuels recommandent différents seuils pour définir la pathologie sans expliquer clairement leur

raison d'être ; par exemple, le Royal College of Pathologists of Australasia a recommandé des seuils de ferritine inférieurs à 30 µg/L pour identifier une carence en fer et un taux de ferritine dépassant 200 µg/L et 300 µg/L chez les femmes et les hommes, respectivement, comme indiquant une surcharge en fer (RCPA 2010). (42)

6.1.5. La ferritine érythrocytaire :

La ferritine érythrocytaire (FE) reflète l'équilibre entre l'apport en fer et son utilisation pour la synthèse de l'hémoglobine. Cet équilibre est altéré dans certaines pathologies.

Une augmentation des entrées de fer dans la moelle érythropoétique non justifiée par des besoins accentués (hémochromatose) ou une utilisation défailante (comme dans le cas des hémoglobinopathies) sans limitation d'apports, auront pour conséquence une augmentation de la concentration érythroblastique en ferritine.

En revanche, une accélération d'utilisation de fer (anémie hémolytique) ou une carence d'apport vont se traduire par des valeurs abaissées.

Méthodes de dosage :

Le dosage de la ferritine érythrocytaire se déroule en plusieurs étapes :

- Déleucocytation (leucocytes très riches en ferritine)
 - Sonication pour l'obtention d'un hémolysât de sang total
 - Numération des globules rouges et détermination du taux d'Hb sur le sang total initial
 - Détermination du taux d'Hb sur l'hémolysât (appréciation du taux de dilution)
 - Dosage de la ferritine sur l'hémolysât
- Application de la formule donnant la quantité de ferritine par globule rouge

Interprétation des résultats :

Valeurs de référence :

- Adulte, homme ou femme : 5 - 40 attog/GR
 - Enfant masculin (1 à 12 ans) : 2,8 - 24 attog/GR
- (attog/GR = 10^{-18} g/GR)

C'est un paramètre qui a l'avantage de ne pas être influencé par les états inflammatoires, mais la complexité liée à son dosage limite son utilisation en pratique courante. (36)

6.1.6. Récepteur soluble de la transferrine :

L'utilisation du RsTf comme indicateur du statut en fer a gagné en pertinence car il montre le statut fonctionnel en fer et l'activité de l'érythropoïétine (83). Des concentrations plus élevées indiquent une carence martiale précoce et le début de l'empilement des réserves. RsTf n'est pas affecté par l'inflammation ou est moins affecté par une forte exposition à celle-ci que la ferritine (84,85). Ce n'est que dans des cas spécifiques d'infection ou d'inflammation élevée que des ajustements doivent être effectués pour une interprétation correcte de la RsTf.

En cas de pathologie, l'activité érythropoïétique de la moelle est le déterminant principal de la valeur du récepteur soluble de la transferrine.

C'est pourquoi, il est abaissé dans l'aplasie médullaire, après une chimiothérapie intensive, dans l'anémie de l'insuffisance rénale chronique ou chez les patients polytransfusés.

À l'opposé, il est augmenté en cas de stimulation de l'érythropoïèse : drépanocytose, thalassémies intermédiaires ou majeures, anémies hémolytiques auto-immunes, anémies mégalo-blastiques, polyglobulies secondaires et carences en fer.

Méthode de dosage :

-Le dosage peut se faire par méthode immuno-enzymatique (ELISA), immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie.

6.1.7. L'indice de ferritine

L'indice de ferritine est un indicateur mathématique qui fournit des informations sur le fer fonctionnel et ses réserves. Il couvre également toute la gamme du statut ferrique, de la normalité à la carence martiale. L'indice de ferritine est calculé en divisant la valeur de RsTf par le logarithme décimal de la ferritine : indice de ferritine $1/4$ sTfR/log ferritine.

Cet indice est un bon marqueur qui présente une sensibilité et une spécificité élevées, mais son utilité est affectée par l'absence d'une méthode standardisée pour la détermination du RsTf (86). Peu d'études ont établi des valeurs de référence et des valeurs limites. Comme la concentration de ferritine est affectée par l'inflammation, Enko et al (2015) ont proposé les valeurs limites suivantes : 0,8 (CRP > 0,5 mg/dL) et 1,5 (CRP 0,5mg/dL). Vazquez-Lopez et al. (2016) ont

proposé $0,87 \pm 0,25$ (IC à 95 % : 0,85-0,88) comme limite.

6.1.8. Hepcidine :

Peu après la découverte de l'hepcidine, les premières tentatives de mise au point d'un dosage fiable de l'hormone dans des échantillons biologiques provenant d'humains ou d'animaux de laboratoire se sont révélées être une tâche très difficile. Certaines caractéristiques inhérentes à l'hepcidine en font un candidat non idéal pour les méthodes immunochimiques traditionnelles basées sur des anticorps anti-hépcidine spécifiques. En effet, la petite molécule d'hepcidine est une sorte d'épingle à cheveux compacte en raison de la présence de quatre liaisons disulfure parmi les huit résidus de cystéine (près d'un quart du poids moléculaire). Cela détermine la présence de seulement quelques épitopes antigéniques, qui, avec le haut degré de conservation entre les espèces animales (87), rendent très difficile le déclenchement d'une réponse immunitaire appropriée chez les animaux hôtes. De plus, la disponibilité de l'antigène est limitée par les procédures complexes nécessaires à la fois pour la synthèse du peptide dans sa conformation native en épingle à cheveux (88), et pour son isolement à partir de l'urine. Enfin, l'hepcidine a tendance à s'agréger et à coller aux tubes plastiques de laboratoire, ce qui implique la nécessité d'une manipulation soignée et de procédures pré-analytiques standardisées. Comme pour tout autre biomarqueur, l'utilité clinique des mesures d'hepcidine repose sur la reproductibilité. La variabilité totale des mesures dans les échantillons humains peut être due à trois composantes principales, par exemple la variabilité intra-journalière/inter-sujet, la variabilité inter-sujet et la variabilité (pré)analytique (89). En ce qui concerne les dosages de l'hepcidine dans le sérum et l'urine, une évaluation récente de ces composantes a souligné l'importance de standardiser le moment du prélèvement (de préférence tôt le matin), et a suggéré que le sérum était une meilleure matrice que l'urine pour détecter les petites différences dans les niveaux d'hepcidine entre les sujets ou les groupes de patients (89,90).

En pratique clinique, les principales indications du dosage de l'hepcidine sont les suivantes :

- En cas d'hémochromatose héréditaire : (utile pour le suivi thérapeutique)
- Dans les anémies hypochromes microcytaires quand on suspecte une origine héréditaire : syndrome IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia)
- En cas d'anémie inflammatoire associée aux syndromes inflammatoires chroniques

et insuffisance rénale chronique : (afin d'évaluer l'indication de la supplémentation en fer)

Méthodes de dosage :

Les progrès des études humaines sur l'hepcidine dans la physiologie normale et dans divers états pathologiques ont été entravés par la disponibilité limitée des tests d'hepcidine. Les tests ont été développés sur des plates-formes de spectrométrie de masse, notamment la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption/ionisation laser améliorée en surface (SELDI-TOF MS), la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS) et les techniques de chromatographie liquide en tandem-MS (LC-MS/MS). Certaines méthodes utilisent un standard interne, soit des analogues de l'hepcidine, soit de l'hepcidine-25 bioactive synthétisée avec des isotopes stables.³⁻¹⁰ Récemment, des tests immunochimiques (IC) pour l'hepcidine-25 ont également été mis au point, qui comprennent des dosages radio-immunologiques (RIA)¹¹ et des dosages immuno-enzymatiques (ELISA) compétitifs.⁽⁹⁰⁾

Cependant, Il n'existe actuellement aucune méthode de référence pour le dosage de l'hepcidine.

6.1.9. Protoporphyrine zinc :

La protoporphyrine de zinc (ZPP) est considérée comme un indicateur sensible du statut en fer. Cependant, elle est généralement utilisée en conjonction avec d'autres biomarqueurs tels que la numération des réticulocytes ou l'hématocrite (91). Il a été établi que des quantités supérieures à 80mg/dL indiquent une carence martiale. Cependant, le ZPP peut être affecté par une intoxication au plomb, une inflammation ou une thalassémie.

Le rapport protoporphyrine de zinc/hème (ZPP/H) a été utilisé dans des études portant sur des enfants et des adultes. Le ZPP/H mesure le zinc par rapport à l'incorporation du fer dans la protoporphyrine IX des globules rouges. Lorsque le fer est insuffisant, la proportion de zinc incorporé augmente, ce qui entraîne une augmentation du ZnPP/H (92).

Méthodes de dosage :

Mesures par spectroscopie de fluorescence, HPLC.

II. Pathologies hématologiques associées à une surcharge en fer post-transfusionnelle :

Les anémies hémolytiques, qu'elles soient héréditaires ou acquises, sont les principaux troubles hématologiques associés à la surcharge en fer post-transfusionnelle. Les anémies héréditaires sont dues à des mutations dans les gènes de la globine (hémoglobinopathies) ou dans d'autres gènes affectant la production et la survie des GR. Les anémies hémolytiques acquises sont principalement incluses dans le syndrome myélodysplasique (SMD) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP).

1. Anémies héréditaires

1.1. Les syndromes thalassémiques :

La thalassémie est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive aux formes génétiques multiples, notamment l' α -thalassémie, la β -thalassémie, l'hémoglobine E/ β -thalassémie, etc. Les défauts moléculaires du groupe de gènes de l' α -globine sur le chromosome 16 ou du groupe de gènes de la β -globine sur le chromosome 11 entraînent une synthèse défectueuse de l'hémoglobine.

Les troubles thalassémiques se situent sur un spectre de gravité avec différents phénotypes cliniques, complications et stratégies de traitement.

Le déséquilibre de la quantité relative des chaînes de α -globine et de β -globine entraîne une apoptose précoce des cellules érythroïdes nucléées en cours de maturation avec une expansion hématopoïétique dans une tentative de compensation potentielle, un état souvent appelé érythropoïèse inefficace conduisant à une anémie hémolytique chronique sans réticulocytose significative et à une série de mécanismes physiopathologiques secondaires.

Le degré de dépendance transfusionnelle est l'un des éléments pris en compte dans une récente classification des troubles thalassémiques en thalassémie dépendante de la transfusion (TDT) et thalassémie non dépendante de la transfusion (NTDT) figure (1). La surcharge en fer se développe à partir d'une absorption intestinale accrue de fer signalée par une érythropoïèse

inefficace, mais elle est également secondaire à des transfusions régulières, qui sont classiquement utilisées pour gérer les formes sévères de la maladie.

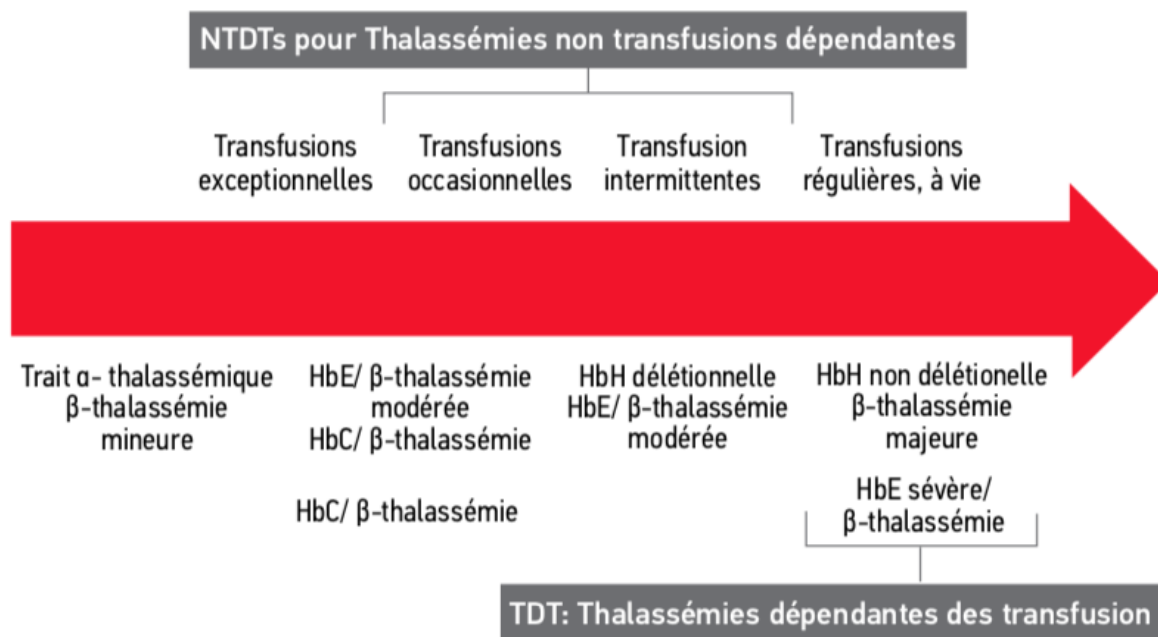


Figure 7 : Spectre phénotypique des syndromes thalassémiques basée sur leur sévérité clinique et leur besoin de recours à la transfusion

Les TDTs ont besoin de transfusions sanguines régulières pour survivre et sans un soutien transfusionnel adéquat, ils souffriraient de plusieurs complications et d'une courte durée de vie. Cette catégorie comprend les patients atteints de β thalassémie majeure, de Hb E/ β thalassémie sévère, de maladie hémoglobinoïde H dépendante de la transfusion ou d'hydrops fœtal de Hb H et d'hydrops fœtal de Hb Bart survivant.

- **β -Thalassémie :**

La β thalassémie inclut trois formes principales : la thalassémie majeure, la thalassémie intermédiaire et la thalassémie mineure également appelée " porteur de β thalassémie ", " trait β thalassémique " ou " β thalassémie hétérozygote ".

À l'exception des rares formes dominantes, les sujets atteints de β thalassémie majeure sont homozygotes ou hétérozygotes composites pour les gènes β^0 ou β^+ , les sujets atteints de thalassémie intermédiaire sont le plus souvent homozygotes ou hétérozygotes composés et les

sujets atteints de thalassémie mineure sont le plus souvent hétérozygotes.

Physiopathologie :

La β -thalassémie correspond à une production réduite ou absente de chaînes de β -globine avec un excès relatif de chaînes α qui s'accumulent et précipitent dans les précurseurs érythroïdes en formant des corps d'inclusion qui, liés au squelette membranaire, provoquent des lésions oxydatives de la membrane et une destruction prématurée étendue par apoptose des précurseurs de globules rouges dans la moelle osseuse (érythropoïèse inefficace). L'hémolyse joue un rôle secondaire et est moins importante dans la thalassémie majeure que dans la thalassémie intermédiaire. La première réponse à l'érythropoïèse inefficace et à l'anémie est une production accrue d'érythropoïétine qui, à son tour, peut produire une hyperplasie érythroïde dans les sites médullaires et extramédullaires avec des déformations caractéristiques du crâne et du visage, un amincissement cortical et des fractures pathologiques des os longs, des masses tissulaires érythropoïétiques extramédullaires et une splénomégalie. La composition de la membrane lipidique des globules rouges anormaux peut entraîner des complications thrombotiques, en particulier chez les patients splénectomisés. (93)

En outre, les patients atteints de thalassémie majeure non traitée ou insuffisamment traitée peuvent présenter un retard de croissance en raison de l'anémie et de la charge métabolique excessive imposée par l'expansion érythroïde. L'anémie peut entraîner une hypertrophie cardiaque et parfois une insuffisance cardiaque grave.

- **HbE/ β -thalassémie mineure** : Ce groupe de patients maintient des taux d'Hb entre 9 et 12 g/dl et ne développe généralement pas de problèmes cliniquement significatifs à un âge précoce. Cependant, certains patients souffrent d'un retard de croissance, d'une surcharge en fer et d'autres complications similaires à celles des patients atteints de TNDT.

- **HbE/ β -thalassémie modérément sévère** : La majorité des cas d'Hb E/ β thalassémie tombent dans cette catégorie. Les taux d'hémoglobine restent à 6-7 g/dl et les symptômes cliniques sont similaires à ceux de la β thalassémie intermédiaire ou du NTD. Les transfusions ne sont pas nécessaires, sauf si une infection précipite une nouvelle anémie. Une surcharge en fer peut se produire.

-HbE/ β -thalassémie sévère : Le taux d'Hb peut être aussi bas que 4-5 g/dl. Les patients de ce groupe présentent des symptômes similaires à ceux de la β -thalassémie majeure et sont traités comme des patients atteints de thalassémie majeure ou de TDT.

-Hb Lepore : est un autre variant β structurel résultant d'une fusion des gènes δ et β globine. L'état homozygote de Hb Lepore ou Hb Lepore co-hérité avec la β thalassémie peut entraîner des syndromes de β thalassémie modérés à sévères dépendant des transfusions.

-L'hémoglobine S (Hb S) est la variante d'hémoglobine la plus courante dans le monde, résultant d'une substitution de la valine par l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β -globine. L'interaction de la β thalassémie avec l'Hb S entraîne un syndrome qui ressemble beaucoup aux autres troubles de la drépanocytose (94).

▪ **α -Thalassémie :**

Les α -thalassémies sont des troubles héréditaires caractérisés par une production réduite ou supprimée des chaînes d' α -globine. Les gènes de l' α -globine humaine sont dupliqués et situés à l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 16. L' α -thalassémie est le plus souvent causée par des délétions de grands fragments d'ADN qui impliquent un ou les deux gènes de l' α -globine.

-porteur asymptomatique : la présence d'une seule délétion du gène α globine ou d'une thalassémie α^+ délétionnelle entraîne l'état de porteur silencieux. Les hétérozygotes pour un seul gène α globine manquant ne sont pas anémiques et ont des indices de globules rouges normaux.

- Trait α -Thalassémique : les sujets présentant deux gènes α fonctionnels résiduels, soit par des délétions qui suppriment deux gènes α globine liés sur le même chromosome ou α^0 (- / $\alpha\alpha$), soit par une combinaison de délétions α^+ thalassémie (- α / α), présentent une légère hypochromie et une microcytose(95).

-Hémoglobinose H : En cas de délétion ou d'anomalie non délétionnelle de trois gènes de la globine, l'individu affecté n'a qu'un seul gène fonctionnel et cette maladie héréditaire est connue sous le nom de maladie HbH. Elle se caractérise généralement par une anémie hémolytique modérée, une splénomégalie et une crise hémolytique aiguë en réponse aux agents oxydants et

aux infections. En général, les patients atteints de la maladie Hb H non délétionnelle ont une maladie plus grave que les patients atteints de la maladie Hb H délétionnelle (95). Par exemple, la coïncidence de l'Hb Constant Spring et de la délétion de deux gènes α entraîne une forme grave de la maladie de Hb H dans laquelle jusqu'à 20 % des patients ont besoin de transfusions sanguines fréquentes et de splénectomie.

-hydrops foetalis de Bart : la manifestation clinique la plus grave de l' α thalassémie, est généralement associée à l'absence des quatre gènes de l' α globine, à une anémie fœtale sévère et à la mort in utero. En outre, plusieurs complications maternelles, dont la prééclampsie, l'hémorragie et la dystocie, sont fréquentes chez les femmes enceintes atteintes d'hydrops foetalis de Hb Bart.

L'absence des gènes de l' α -globine en position "cis" sur le même chromosome ($\alpha 0$ thalassémie, - -/) est fréquente en Asie du Sud-Est et en Extrême-Orient, alors qu'elle est rare dans le bassin méditerranéen et très rare en Afrique. Cette distribution différente explique pourquoi le syndrome d'hydrops foetalis de Hb Bart et la maladie de Hb H sont fréquents dans les pays d'Asie du Sud-Est et en Chine, rares dans les populations méditerranéennes et presque absents dans la population africaine. La perte complète de la production d' α -globine à partir du stade fœtal entraîne la formation d'un tétramère de chaînes d' α -globine non appariées ($\alpha 4$) que l'on désigne par Hb Bart's. Grâce aux progrès de la médecine fœtale, notamment la transfusion intra-utérine, plusieurs fœtus atteints d'anasarque de Hb Bart ont survécu à leur épreuve intra-utérine. Le nombre de ces fœtus ayant survécu à Hb Bart augmente à mesure que la pratique de la TIV se développe (96). Cependant, ces personnes resteront dépendantes des transfusions et devront recevoir des transfusions sanguines à vie.

Seuils et fréquence des transfusions :

Le traitement recommandé pour la thalassémie de type syndrome thalassémique majeure consiste en des transfusions sanguines régulières à vie, généralement administrées toutes les deux à cinq semaines, afin de maintenir un taux d'hémoglobine de 9,5-10,5 g/dl avant la transfusion. Ce régime transfusionnel favorise une croissance normale, permet une activité physique normale, supprime adéquatement l'activité de l'hématopoïèse de la moelle osseuse chez la majorité des patients et minimise l'accumulation de fer post-transfusionnelle.

Dans le cas des patients souffrant de maladies cardiaques, d'une hématopoïèse extramédullaire cliniquement significative ou d'autres conditions médicales, on cible un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel plus élevé de 11-12 g/dl. C'est le cas aussi pour les patients qui n'obtiennent pas une suppression adéquate de l'activité de la moelle osseuse avec un taux d'hémoglobine inférieur. Parfois, les douleurs dorsales apparaissent avant la transfusion sanguine et peuvent également répondre à un taux d'hémoglobine plus élevé avant la transfusion. Bien que des intervalles plus courts entre les transfusions puissent réduire les besoins globaux en sang, le choix de l'intervalle doit prendre en compte d'autres facteurs tels que les horaires d'école ou de travail du patient et d'autres questions liées au mode de vie et la surcharge en fer.

La décision d'instaurer un régime transfusionnel à long terme doit être fondée sur un diagnostic définitif de thalassémie. Ce diagnostic doit prendre en compte le type de mutation, la gravité de l'anémie lors de mesures répétées, le niveau d'érythropoïèse inefficace et les critères cliniques tels que le retard de croissance, des symptômes significatifs ou des modifications osseuses. Il faut établir que la gravité de l'anémie n'est pas transitoire pour des questions telles qu'une infection, auquel cas une transfusion ponctuelle peut être suffisante.

L'initiation d'un traitement transfusionnel régulier pour les génotypes de thalassémie sévère se produit généralement au cours des deux premières années de vie et est due, dans ce contexte, à une anémie sévère ou à une anémie significative accompagnée de symptômes tels qu'une incapacité à s'alimenter ou un retard de croissance (97). Certains patients atteints de formes plus légères de thalassémie, qui ne nécessitent que des transfusions sporadiques au cours des deux premières décennies de leur vie, peuvent ensuite avoir besoin de transfusions régulières en raison d'une baisse du taux d'hémoglobine ou du développement de complications graves.

Il est difficile d'avoir des recommandations claires concernant le volume de globules rouges à perfuser à cause de l'utilisation de différents agents de conservation, d'anticoagulants et de solutions d'additifs. Dans la pratique courante, la commande d'un certain nombre d'unités (par exemple une ou deux) plutôt qu'un volume de sang particulier est préférable. Les enfants plus jeunes peuvent avoir besoin d'une fraction d'unité pour éviter une sous ou sur-transfusion (98). Pour ces enfants ou pour d'autres qui peuvent avoir besoin d'un volume spécifique, le calcul suivant peut être utilisé :

$(\text{Hb souhaitée} - \text{Hb réelle}) \times \text{poids (kg)} \times 3 / \text{taux d'hématocrite de l'unité transfusée} = \text{volume à transfuser en mL}$ (Davies 2007)

Le bon régime est celui dans lequel les objectifs hématologiques sont atteints et qui permet d'atteindre les objectifs cliniques du régime de transfusion.

Tableau 2 : Recommandations du choix de la quantité de sang à transfuser.

| | | TAUX D'HEMATOCRITE DES CULOTS GLOBULAIRES | | | |
|------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------|----------|----------|------------|
| | | 50% | 60% | 75% | 80% |
| Objectifs d'augmentation du taux d'hémoglobine | 2 g/dl | 12 ml/kg | 10 ml/kg | 8 ml/kg | 7.5 ml/kg |
| | 3 g/dl | 18 ml/kg | 15 ml/kg | 12 ml/kg | 11.2 ml/kg |
| | 4 g/dl | 24 ml/kg | 20 ml/kg | 16 ml/kg | 15 ml/kg |

A titre d'exemple, en utilisant ces recommandations, pour augmenter le taux d'hémoglobine de 4g/l chez un patient qui pèse 40 kg et recevant du sang avec un hématocrite de 60%, 800 ml seraient nécessaires. Ce calcul suppose un volume de sang de 70 ml/kg de poids corporel.

L'hémoglobine post-transfusionnelle peut être mesurée lors de l'évaluation des effets des changements dans le régime transfusionnel, du degré d'hypersplénisme ou des changements inexplicables dans la réponse à la transfusion.

Taux de transfusion :

Il existe des recommandations internationales concernant la tenue des dossiers de transfusion (par exemple, les recommandations de l'UE). Historiquement, pour les patients atteints de thalassémie, des registres supplémentaires étaient conservés. Ceux-ci comprenaient le volume ou le poids des unités administrées, l'hématocrite des unités ou la moyenne de l'hématocrite des unités avec des solutions anticoagulantes et conservatrices similaires, et le poids du patient. Avec ces informations, il a été possible de calculer les besoins annuels en sang en tant que volume de sang transfusé ou de globules rouges purs (hématocrite 100%) par kg de poids corporel. Ce dernier (globules rouges purs par kg de poids corporel), multiplié par 1,08, la quantité estimée de fer par ml de globules rouges, donne une valeur approximative de la quantité

de fer transfusionnelle que le patient reçoit par kilogramme de poids corporel en un an (98).

Le taux de charge en fer transfusionnel peut être très important pour choisir la dose appropriée d'un chélateur de fer parmi d'autres indicateurs de surcharge en fer. Par exemple, la dose recommandée du chélateur déférasirox est basée en partie sur le taux quotidien ou annuel de charge en fer transfusionnelle.

Aujourd'hui, ce niveau de calcul n'est pas souvent effectué, bien qu'il puisse être utile dans les situations où il y a eu un changement dans les besoins en sang, un développement de l'hypersplénisme ou lorsque l'accès à des mesures précises de la charge en fer par IRM est faible (98,99).

Surcharge transfusionnelle annuelle en fer :

$117 \text{ ml/kg/an de globules rouges purs} \times 1,08 \text{ mg de fer par ml de globules rouges purs} = 126$

$\text{mg de fer Charge transfusionnelle quotidienne en fer : } 126 \text{ mg de fer/an}/365 \text{ jours} = 0,34 \text{ mg/kg}$

Tableau 3 : Relations entre les besoins transfusionnels annuels et le taux de surcharge en fer quotidienne.

| BESOINS ANNUELS culots globulaires (HEMATOCRITE 60%) | BESOINS ANNUELS culots globulaires (HEMATOCRITE 75%) | VOLUME DE GR PURS/KG (HEMATOCRITE 100%) | SURCHARGE en MARTIALE ANNUELLE |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 100-150 ml/kg | 80-120 ml/kg | 60-90 ml/kg | 0.18-0.27 mg/kg |
| 150-200 ml/kg | 120-160 ml/kg | 90-120 ml/kg | 0.27-0.36 mg/kg |
| 200-250 ml/kg | 160-200 ml/kg | 120-150 ml/kg | 0.36-0.44 mg/kg |
| 250-300 ml/kg | 200-240 ml/kg | 150-180 ml/kg | 0.44-0.53 mg/kg |

Rate et transfusion :

A noter que Les besoins transfusionnels des patients non splénectomisés sont généralement plus élevés que ceux des patients splénectomisés. Dans une étude portant sur des patients atteints de thalassémie majeure et nécessitant plus de 250 ml de concentré de globules rouges/kg/an, la

splénectomie a permis de réduire la charge annuelle en fer de 39 % en moyenne. Selon des travaux récents, Les besoins transfusionnels moyens sont environ 30 % plus élevés chez les patients non splénectomisés (0,43 mg/kg/jour) que chez les patients splénectomisés atteints de thalassémie majeure (0,33 mg/ kg/jour)(98). Avec les régimes de chélation modernes, cela justifie rarement la splénectomie, à moins que les taux de transfusion sanguine n'atteignent des niveaux ingérables, dans le contexte d'une splénomégalie. L'hypertransfusion diminue le taux de grossissement de la rate et l'introduction d'un régime d'hypertransfusion peut diminuer la mesure dans laquelle la rate contribue à l'augmentation des besoins en transfusion sanguine, évitant ainsi la nécessité d'une splénectomie.

Surcharge martiale :

La surcharge en fer survient lorsque l'apport en fer est augmenté pendant une période prolongée, soit à la suite de transfusions de concentrés de globules rouges, soit en raison d'une absorption accrue de fer par le tractus gastro-intestinal (GI). Ces deux phénomènes sont observés dans les thalassémies, le traitement par transfusion sanguine étant la principale cause de surcharge en fer dans les cas de thalassémie majeure (TDT) et l'augmentation de l'absorption de fer étant plus importante dans les cas de thalassémie non dépendante des transfusions (NTDT). Lorsque les patients atteints de thalassémie majeure reçoivent régulièrement des transfusions sanguines, la surcharge en fer est certaine car le corps humain ne dispose pas d'un mécanisme qui lui permet d'excréter l'excès de fer. Cette surcharge en fer est toxique pour de nombreux tissus, provoquant une insuffisance cardiaque, un cancer du foie, une cirrhose, un retard de croissance et plusieurs anomalies endocriniennes (97,100).

Il est important d'obtenir les informations les plus précises sur le taux de surcharge en fer d'un traitement transfusionnel pour aider à sélectionner le meilleur traitement chélateur qui convient à chaque patient. Un culot globulaire de 420 ml de sang contient approximativement 200 mg de fer, soit 0,47 mg/ml de sang total de donneur. Pour les préparations des culots de globules rouges dont l'hématocrite est variable, le fer en mg/ml de sang peut donc être estimé à partir de la formule : $1,16 \times \text{l'hématocrite du produit sanguin transfusé}$. Dans les cas où les systèmes organisationnels ou d'autres difficultés empêchent de calculer de telles estimations, une approximation imprécise peut être faite en supposant que chaque culot globulaire de donneur

contient 200 mg de fer. Dans ce cas, si l'unité de sang entière est donnée, cela correspondra approximativement à un apport de 200 mg de fer. Selon le schéma transfusionnel recommandé pour la thalassémie majeure, on transfuse l'équivalent de 100 à 200 ml de globules rouges (GR) purs par kg de poids corporel et par an (98).

Cela équivaut à 116-232 mg de fer/ kg de poids corporel/an, soit 0,32-0,64 mg/kg/jour. Le traitement régulier par transfusion sanguine augmente donc les réserves de fer considérablement, à moins qu'un traitement chélateur ne soit fourni. En l'absence de traitement chélateur, le tableau 1 montre comment le fer s'accumule dans l'organisme chaque année ou chaque jour.

Tableau 4 : Taux de surcharge en fer en absence de chélation.

| Poids des patients | 20kg | 35kg | 50kg | 65kg |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Volume de globules rouges purs ml/an | 2,000-4,000 | 3,500-7,000 | 5,000-10,000 | 6,500-13,000 |
| Surcharge annuelle en fer (g) | 2.3-4.6 | 4.1-8.2 | 5.8-11.6 | 7.5-15.1 |
| Surcharge quotidienne en fer (mg) | 6.3-12.6 | 11.2-22.5 | 15.9-31.8 | 20.5-41.4 |

Toxicité de la surcharge en fer :

En l'absence de surcharge en fer, le captage du fer dans les cellules est contrôlé par l'interaction de la transferrine avec ses récepteurs - principalement sur les précurseurs des GR, les hépatocytes et les cellules en division-. En cas de surcharge martiale, la transferrine devient saturée et les espèces de fer qui ne sont pas liées à la transferrine sont présentes dans le plasma (fer plasmatique non lié à la transferrine, ou NTBI). La distribution de l'absorption du NTBI est fondamentalement différente de l'absorption de la transferrine, et il a été estimé qu'elle implique les canaux calciques. Les lésions organiques dans le cas de surcharge en fer post transfusionnelle reflètent le schéma d'absorption du fer NTBI par les tissus. Certains tissus sont

épargnés de la surcharge en fer par ce mécanisme (comme les muscles squelettiques), tandis que d'autres, comme le myocarde, les tissus endocriniens et les hépatocytes, absorbent rapidement le NTBI. Ce fer va ensuite être stocké sous forme de ferritine ou d'hémosidérine qui sont visibles par imagerie par résonance magnétique (IRM). La surcharge en fer du myocarde peut induire une insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie chez les patients sans chélation, dès la deuxième décennie de vie(101). La surcharge en fer provoque également des lésions hypophysaires, entraînant un hypogonadisme, un retard de croissance et un retard pubertaire. Des complications endocriniennes, principalement le diabète, l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdisme, peuvent aussi être observées (102). Les maladies hépatiques avec fibrose et éventuellement cirrhose et carcinome hépatocellulaire, en particulier en cas d'hépatite virale chronique concomitante, sont également des complications fatales.

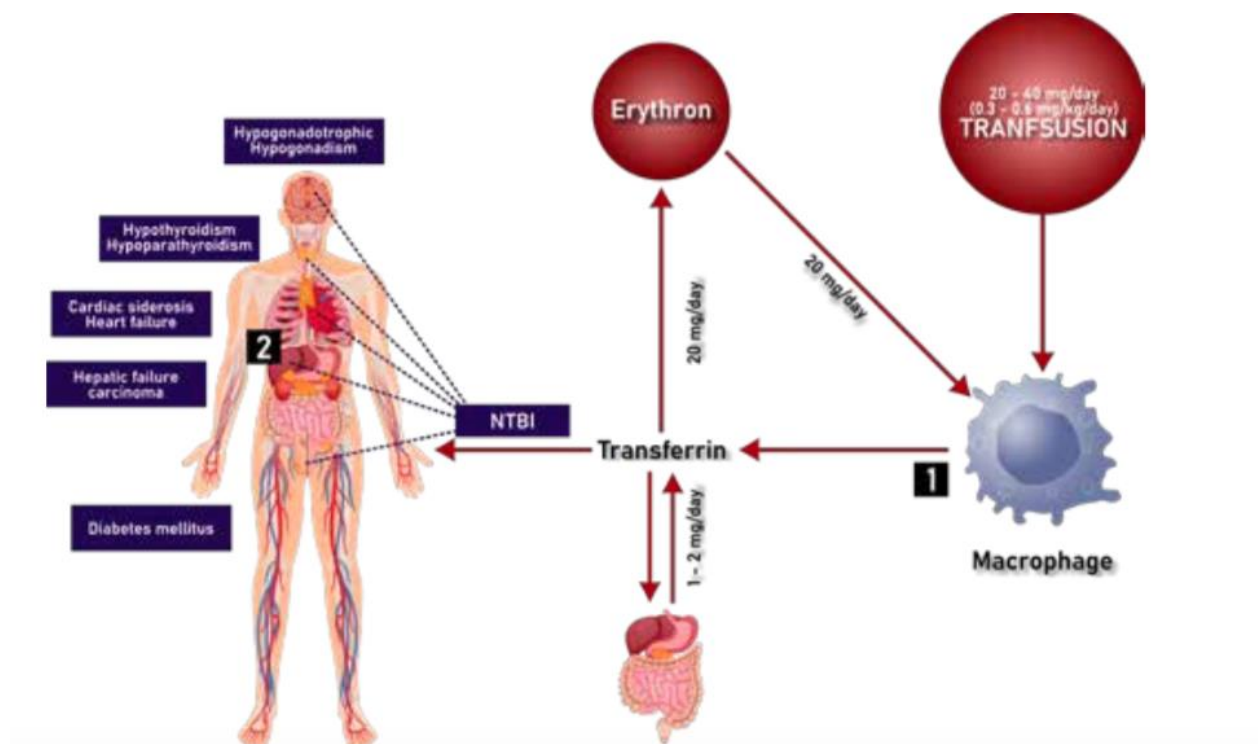


Figure 8 : Principales voies de renouvellement et d'absorption du fer.

Les principales voies de renouvellement et d'absorption du fer sont indiquées par des flèches noires pleines sur la droite : 20 mg de fer sont délivrés quotidiennement au compartiment érythrocytaire. Le fer non lié à la transferrine (NTBI) est généré lorsque la transferrine (qui est saturée à environ 30% chez l'adulte sain) devient saturée. La saturation de la transferrine se

produit à la suite d'une surcharge en fer du système macrophagique, mais aussi à cause d'une diminution de la clairance du fer de la transferrine chez les patients hypertransfusés. Les organes dans lesquels le fer non lié à la transferrine est absorbé et retenu comme fer de stockage sont représentés à gauche, avec >80% de captation par les hépatocytes. Malgré des quantités variables et plus faibles de fer absorbées dans d'autres tissus (indiqués par des lignes en pointillés), des dommages graves et souvent irréversibles causés par le fer peuvent survenir. L'excrétion du fer par le traitement chélateur agit principalement sur les sites (1) d'interception du fer libéré par les macrophages après le catabolisme des GR, et (2) du fer libéré par le catabolisme de la ferritine au sein des hépatocytes (98).

1.2. Les syndromes drépanocytaires :

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine à transmission autosomique récessive due à une mutation du gène beta globine sur le chromosome 11, qui peut provoquer des douleurs sévères, des lésions importantes de certains organes, des complications pulmonaires et un décès prématuré.

C'est l'une des maladies monogéniques graves les plus répandues dans le monde, les populations originaires d'Afrique subsaharienne, des régions hispanophones de l'hémisphère occidental (Amérique du Sud, Caraïbes et Amérique centrale), du Moyen-Orient, de l'Inde et de certaines régions de la Méditerranée sont les plus touchées. La réduction de la mortalité infantile et juvénile et l'augmentation de la migration des pays fortement touchés en ont fait un problème mondial. Une étude récente a estimé qu'environ 305 800 bébés étaient nés avec cette maladie en 2010, dont les deux tiers en Afrique, et que ce chiffre pourrait augmenter de 25 % pour atteindre environ 404 200 d'ici 2050 (103).

La drépanocytose est causée par la transmission d'allèles anormaux de bêta-globine portant la mutation drépanocytaire caractérisée par le remplacement de l'acide aminé acide glutamique par une valine sur le gène HBB (Glu6Val, β^s). La forme la plus courante et la plus grave est l'HbSS homozygote (anémie falciforme) avec transmission de la mutation β^s des deux parents, ce qui permet la formation de l'hémoglobine falciforme pathologique tétramère ($\alpha_2 \beta^s_2$, HbS). D'autres formes de drépanocytose comprennent des états hétérozygotes composés, tels que l'hémoglobine C (HbC) avec l'HbS (HbSC), l'HbS avec la β -thalassémie (HbS/ β^0 -thalassémie

ou HbS/ β^+ -thalassémie), et l'HbS avec d'autres variants de la bêta-globine tels que l'HbSD ou l'HbSO_{arab}, qui expriment tous suffisamment d'HbS pour provoquer la falciformation (104). La transmission à la fois de l'HbA et de l'HbS (HbAS) constitue le trait drépanocytaire ; et bien qu'il ne s'agisse pas d'une forme de drépanocytose, le trait drépanocytaire peut être associé à des effets indésirables sur la santé.

Physiopathologie :

Dans la drépanocytose, les érythrocytes subissent un changement de forme rapide mais réversible lors de la désoxygénation, et la polymérisation intracellulaire de la molécule anormale HbS étire la forme biconcave flexible normale en une forme rigide allongée. Les érythrocytes déficitaires provoquent une vaso-occlusion avec de nombreux autres facteurs cellulaires et plasmatiques et des interactions endothéliales anormales, entraînant un large éventail de complications cliniques aiguës et chroniques causées par une ischémie et une inflammation répétée. La ré-oxygénation des érythrocytes décompose le polymère HbS et rétablit la forme normale. Ce processus de falciformation et retour à la forme normale continue jusqu'à ce que la membrane érythrocytaire ne soit plus flexible, et que les cellules ayant irréversiblement la forme faucille avec des polymères intracellulaires denses subissent une hémolyse intravasculaire ou une élimination extravasculaire par le système réticulo-endothélial(104).

- La transfusion sanguine dans les syndromes drépanocytaires :

La transfusion sanguine reste une intervention thérapeutique importante chez les patients atteints de drépanocytose, visant à la fois à augmenter la capacité de transport d'oxygène du sang et à réduire les complications de la vaso-occlusion. Les transfusions sanguines peuvent être administrées sous la forme d'une simple transfusion (perfusion de GR du donneur), d'une exsanguino-transfusion modifiée qui implique le prélèvement manuel de sang total autologue et la perfusion de GR du donneur, et d'un échange automatisé de globules rouges à l'aide de méthodes d'aphérèse (érythrocytaphérèse)(105). L'échange simple, manuel et automatisé peut être efficace pour réduire les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose, et les avantages et inconvénients de chaque méthodologie font qu'elles ont toutes un rôle à jouer dans des situations différentes. Les preuves du rôle de la transfusion d'urgence dans la gestion des

complications aiguës de la drépanocytose, y compris la douleur aiguë et le syndrome thoracique aigu, proviennent de données d'observation. Plusieurs essais contrôlés randomisés importants ont montré l'efficacité de la transfusion dans la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de la maladie, mais bien que la thérapie par transfusion sanguine puisse réduire la morbidité liée aux syndromes drépanocytaires, elle est associée à un certain nombre de risques, notamment l'hémosidérose post-transfusionnelle.

- Simples transfusions : Les transfusions simples sont avantageuses car elles ne nécessitent pas de personnel infirmier qualifié ni d'équipement, et peuvent être réalisées par voie veineuse périphérique dans la plupart des établissements de santé (106). Le dosage typique est de 10 à 15 ml/kg de globules rouges pour les patients pédiatriques, et de 1 à 2 unités de sang pour les adultes, en fonction de l'hémoglobine de départ. La réponse typique est une augmentation de 1 à 2 g/dL de l'hémoglobine, en fonction de la solution anticoagulante/préservatrice (citrate phosphate dextrose adénine (CPDA)), ainsi que de l'hémolyse de base chez le receveur du produit sanguin. Cependant, par rapport aux autres méthodes de transfusion, les transfusions simples présentent le risque le plus élevé d'hyperviscosité et de réserves excessives de fer. La surveillance rigoureuse des taux de ferritine et l'initiation d'un traitement chélateur est nécessaire pour prévenir ou traiter l'hémosidérose post-transfusionnelle, elle constitue une composante essentielle de la prise en charge des personnes atteintes de drépanocytose qui reçoivent des transfusions simples chroniques. Le traitement de la surcharge en fer post transfusionnelle doit commencer lorsque les patients âgés de plus de 2 ans ont reçu environ 10 transfusions, ont une ferritine sérique $>1000 \mu\text{g/L}$, ou une teneur en fer du foie $>3 \text{ mg/g}$ de poids sec de foie (107). L'imagerie de résonance magnétique T2* ou le dispositif d'interférence quantique supraconducteur peuvent être utilisés pour surveiller les réserves de fer de l'organisme et guider la thérapie de chélation (108).

- Échanges transfusionnels : Les échanges transfusionnels ou érythrocytaires peuvent être réalisés manuellement ou de manière automatisée à l'aide d'un appareil d'aphérèse. Les échanges manuels sont réalisés en alternant phlébotomie isovolumétrique répétée et transfusion sanguine(109). Cette procédure peut être utile, en particulier dans les situations aiguës, pour permettre une augmentation de l'Hb et de la capacité de transport de l'oxygène avec l'élimination

simultanée des globules rouges contenant de l'HbS pour éviter l'hyperviscosité, mais elle prend du temps et nécessite un personnel qualifié et une surveillance médicale constante pendant la procédure. Des méthodologies suggérées pour l'échange manuel chez les adultes et les enfants sont disponibles. Une comparaison rétrospective des procédures d'échange automatisées et manuelles chez les adultes et les enfants a montré que les procédures automatisées étaient plus susceptibles d'atteindre les objectifs de HbS%,¹⁶ et nécessitaient la moitié du temps des procédures manuelles, (110) mais d'autres méthodologies d'échange manuel peuvent permettre d'améliorer le respect des objectifs de HbS% (diminution du taux d'HbS en dessous de 30 %) (111,112). Le contrôle de la surcharge en fer avec les échanges manuels est intermédiaire entre les transfusions simples et les échanges automatisés. (106)

-L'échange automatisé d'érythrocytes est bien toléré par les patients et permet un bon contrôle du pourcentage de HbS sans augmentation de la viscosité. C'est une procédure rapide, qui ne prend que 90 à 120 minutes, et qui peut être réalisée chez des enfants de 5 ans et de 20 kg. Son autre avantage principal est la diminution du taux de surcharge en fer associée à cette procédure, avec une réduction de la surcharge en fer de ~85% par rapport à une simple transfusion. Si elle est utilisée comme forme initiale de transfusion, elle peut prévenir la surcharge en fer et permettre l'arrêt de la chélation du fer chez les patients qui reçoivent un traitement par chélateurs de fer (113,114). Une petite proportion de patients (en particulier ceux qui ont un faible taux d'Hb de base) accumulera du fer à un faible taux même avec cette technique et peuvent avoir besoin d'une chélation du fer simultanée à une intensité réduite.

- La surcharge martiale :

Les sujets atteints de drépanocytose n'ont pas une hyperabsorption du fer, comme c'est le cas dans la thalassémie. En fait, les patients atteints de DICS transfusés par intermittence peuvent perdre jusqu'à 55 mg de fer par jour dans leurs urines, probablement en raison de l'hémoglobinurie, ce qui représente environ 10 unités de GR par an. Chaque millilitre de globules rouges contient environ 8 mg de fer sous forme d'hémoglobine, ce qui établit un lien direct entre le taux de surcharge en fer avec la transfusion et le taux de transfusion. La surcharge en fer due à la transfusion se produit dans deux circonstances : (i) les transfusions régulières, environ toutes les 3 semaines, dans le but d'abaisser l'HbS à <30% et de prévenir ainsi les

complications qui peuvent survenir, et (ii) les transfusions épisodiques pour l'anémie, généralement pendant une hospitalisation. La surcharge en fer est combattue chez les patients sous transfusion chronique et le traitement est plus susceptible d'être prescrit. Avec la transfusion épisodique, la surcharge en fer n'est généralement pas reconnue et souvent pas traitée (107). En raison de l'incertitude des antécédents transfusionnels chez ces patients, les taux de ferritine doivent être obtenus chaque année chez tout patient atteint de drépanocytose qui a pu être transfusé afin de dépister une éventuelle surcharge en fer.

Le domaine de la surcharge en fer transfusionnelle a considérablement progressé au cours des deux dernières décennies, grâce aux avancées dans notre compréhension du transport du fer chez les mammifères ainsi qu'à la capacité de surveiller de manière non invasive la surcharge en fer chez l'homme par IRM (115). Les tests IRM en série montrent clairement que la charge et le déchargement du fer se produisent à des taux significativement différents dans les différents tissus (116,117). La concentration en fer du foie est fortement corrélée ($r^2 = 0,98$; $P < 0,001$) avec le fer total du corps ; cependant, il existe une très faible corrélation entre la concentration en fer du foie et les concentrations en fer du pancréas, de l'hypophyse ou du cœur, ce qui indique que, outre le fer total, d'autres facteurs contrôlent le trafic du fer dans ces organes. En réponse à une chélation intensive du fer, la concentration en fer du foie peut être réduite de 50% en 15 mois, alors qu'il faut environ 13 mois pour éliminer la moitié du fer du cœur (118,119). Les taux de charge et de décharge du pancréas sont intermédiaires. Ces différences significatives dans la charge et la décharge entre divers tissus (voir Fig 8), dérivées de mesures IRM en série chez des humains surchargés en fer, sont cohérentes avec des études biochimiques très poussées de la régulation du fer au cours des deux dernières décennies (64), et ont un impact direct sur le diagnostic, le suivi et le traitement des patients atteints de drépanocytose avec une surcharge en fer, comme résumé ci-dessous.

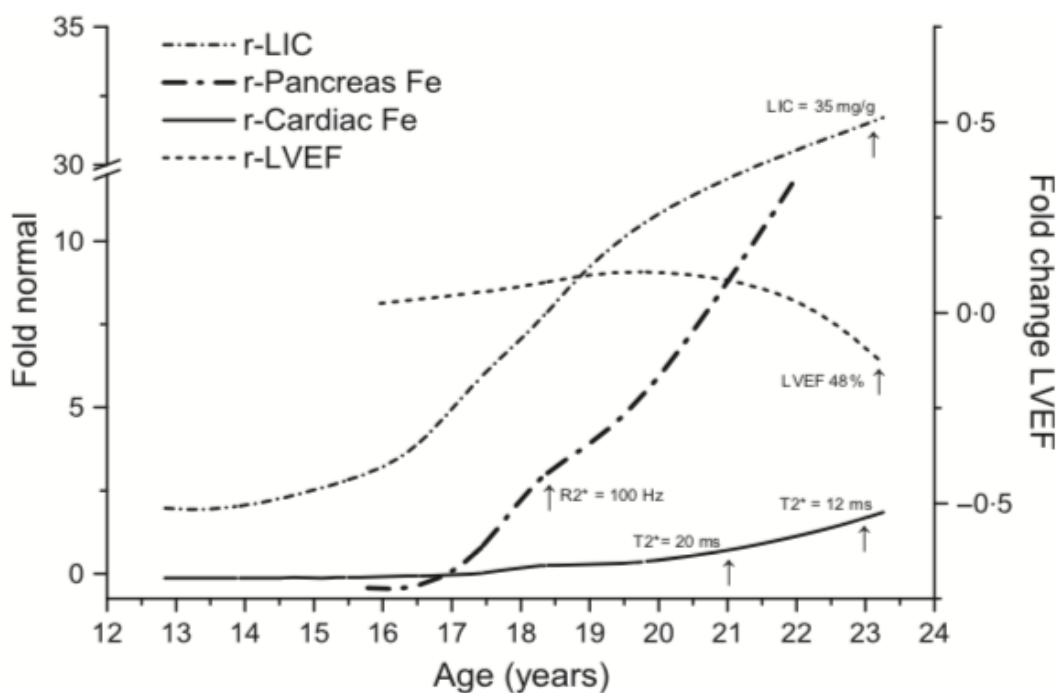


Figure 9 : Répartition temporelle du fer entre le pancréas et le cœur chez un patient non adhérent à la chélation.

Répartition temporelle du fer total de l'organisme (concentration de fer dans le foie, LIC) entre le pancréas et le cœur chez un patient drépanocytaire transfusé de façon chronique qui n'adhérait que très peu à la chélation. Les mesures sérielles de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du fer de l'organe sont représentées (axe gauche) sous forme de changement de pli par rapport à la normale. Le fer du pancréas (normal = 27 Hz) atteint le niveau associé à l'intolérance au glucose (100 Hz) à 18 ans, bien avant que le $T2^*$ cardiaque ne tombe en dessous de 20 ms à environ 21 ans. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par IRM chute à l'âge de 23 ans.

En général, la toxicité de la surcharge en fer est nettement moins importante chez les patients atteints d'anémie falciforme que chez les patients atteints de thalassémie. Des études ont comparé des populations de patients atteints de drépanocytose et de thalassémie qui avaient la même exposition aux transfusions sanguines et la même concentration en fer du foie, les patients atteints de thalassémie avaient un risque 35 fois plus élevé de développer une

insuffisance cardiaque et un hypogonadisme après avoir contrôlé les différences de durée de transfusion(120), ce qui est cohérent avec les niveaux inférieurs connus de NTBI/LPI chez les patients drépanocytaires. (121) et le rôle joué par le LPI dans la toxicité. Néanmoins, plusieurs patients drépanocytaires qui présentaient une cardiomyopathie par surcharge en fer clairement définie et cliniquement symptomatique ont été suivis (122). Il est intéressant de noter que les patients atteints de drépanocytose présentant une surcharge en fer cardiaque significative ($T2^* < 20$ ms) ont une concentration en HbS étonnamment faible et un nombre de réticulocytes compris entre 3 et 10 % (122). Le fer est toxique pour la moelle osseuse, probablement parce que le fer et les oxydants jouent un rôle dans l'inefficacité de l'érythropoïèse (123). Ainsi, il a été soupçonné que les taux étonnamment bas d'HbS chez ces patients drépanocytaires extrêmement surchargés sont dus à une toxicité médullaire médiée par le fer, entraînant un phénotype d'érythropoïèse inefficace qui favorise le développement d'une cardiomyopathie secondaire à une surcharge en fer. L'apparition de la cardiomyopathie montre clairement que la toxicité du fer se manifeste dans la drépanocytose. L'une des études a montré qu'une des patients drépanocytaires, une femme de 24 ans qui présentait une insuffisance cardiaque congestive (ICC) clinique claire avec un $T2^*$ cardiaque < 10 ms et une fraction d'éjection de 45 % par IRM, était asymptomatique 3 semaines après avoir commencé une chélation agressive avec la défériprone, ce qui prouve essentiellement que son ICC était liée à ses niveaux élevés de fer cardiaque.

Bien que plusieurs autres cas de fer cardiaque ont été publiés et que la surcharge en fer étant un facteur important de morbidité chez les patients atteints de drépanocytose en général a bien été démontré, il existe toujours pas une série de cas publiée qui sépare clairement la toxicité liée au fer des complications liées à la maladie elle-même. La toxicité du fer dépend de la concentration tissulaire en fer, de la durée de l'exposition et de l'adéquation des systèmes antioxydants individuels(107). En général, les changements mesurables dans la fonction des organes dus à l'exposition au fer mettent des années à se développer, bien que le moment exact ne soit pas connu. Quoiqu'il en soit, étant donné que la survie des personnes atteintes de drépanocytose augmente, l'exposition au fer au cours de la vie va augmenter et nous pouvons nous attendre à ce que les complications liées au fer deviennent plus fréquentes chez ces patients, comme c'est le cas pour la thalassémie.

1.3. Anémie de Blackfan-diamond :

L'anémie de Blackfan-diamond (ABD), ou érythroblastopénie congénitale, est un syndrome héréditaire d'insuffisance médullaire, caractérisé par une hypoplasie érythroïde intrinsèque rare congénitale. En 2005, elle est reconnue comme la première ribosomopathie humaine. Des mutations dans 20 gènes de la protéine ribosomique (PR) associés à l'ABD ont été identifiées à ce jour (124). Dans tous les cas, les mutations des gènes PR entraînent un défaut de maturation de l'ARN ribosomique (ARNr), caractéristique de l'ABD classique.

L'anomalie érythroïde de l'ABD entraîne une érythroblastopénie dans la moelle osseuse, conséquence d'un blocage de différenciation au moment du passage des progéniteurs érythroblastiques de type BFU-E aux CFU-E, ce qui conduit à une anémie modérée à sévère, généralement macrocytaire et arégénérative ($<20 \times 10^9/L$ de réticulocytes).

C'est une maladie rare dont l'incidence est de 7 cas/million de naissances vivantes. Le diagnostic est établi à un âge médian de 2 à 3 mois, 95% des cas d'ABD étant diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et 99% avant l'âge de 5 ans.(125)

- La transfusion sanguine dans les anémies de Blackfan-diamond

À la naissance et pendant la petite enfance, le taux d'hémoglobine peut être normal ou inférieur à la normale, mais le besoin de transfusion commence avant l'âge d'un an chez 90 % des patients. Le consensus international est de ne pas utiliser de glucocorticoïdes avant l'âge d'un an et cela peut être encore retardé chez les enfants présentant un grave retard de croissance (126). Le seuil de transfusion est de 80 à 90 g/L. Chez les enfants de plus d'un an, les glucocorticoïdes doivent être testés à la dose standard de 2 mg/kg. Chez les répondeurs au traitement, l'augmentation des réticulocytes est observée vers le 10^e jour et la valeur de l'hémoglobine atteindra des valeurs normales en un mois. Il n'y a pas de preuves cliniques pour soutenir un traitement prolongé à cette dose chez les patients réactifs et les glucocorticoïdes doivent être réduits progressivement après l'augmentation des réticulocytes afin de définir la dose active minimale. Dans l'ensemble, 50 à 60 % des patients sont des répondeurs à long terme aux stéroïdes. Néanmoins, la qualité de la réponse varie. Certains patients ont un taux d'hémoglobine normal avec une très faible dose de stéroïde ($<0,15$ mg/kg/D) et d'autres ont

besoin d'une dose plus élevée pour maintenir le taux d'Hb juste au-dessus du seuil de transfusion. Dans les pays disposant d'un bon soutien transfusionnel, la dose maximale tolérée de stéroïdes est considérée comme étant de 0,3 mg/kg/j et les patients recevant une dose plus élevée doivent entrer dans un programme de transfusion itératif. Ce seuil peut être porté à 0,5 mg/kg/j dans les pays où la sécurité des transfusions de globules rouges n'est pas garantie. Il faut noter que l'ABD est la seule maladie humaine dans laquelle des stéroïdes sont administrés pendant des années et que l'efficacité et les effets secondaires doivent être régulièrement évalués. L'arrêt des stéroïdes doit être envisagé dans les cas suivants : (i) retard de croissance chez un enfant pré-adolescent, car l'arrêt des stéroïdes permettra une croissance pubertaire et augmentera probablement l'efficacité du traitement par hormone de croissance s'il est indiqué, (ii) pendant la grossesse, le consensus étant de revenir aux transfusions, et (iii) chez les patients, principalement adultes, chez qui les stéroïdes ont des effets secondaires à long terme. La résistance aux stéroïdes se produit dans 35 % des cas (127). Ces patients ne présentent aucune réponse réticulocytaire ou une réponse limitée et des augmentations non cliniquement significatives du nombre de réticulocytes sans changement significatif des taux d'hémoglobine. Ils doivent être mis sous traitement de transfusion de globules rouges et sont candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Pour les patients dépendants des transfusions, l'hémochromatose secondaire est un problème médical majeur. La survie actuarielle globale à plus de 40 ans est de 75% : 100 % pour les patients en rémission prolongée, 86 % pour les patients pouvant être maintenus sous stéroïdes et 57 % pour les patients dépendants des transfusions. Cette étude américaine montre un avantage de survie statistiquement significatif pour les patients maintenus sous stéroïdes par rapport aux patients dépendants des transfusions. Environ 23 % de tous les décès signalés dans le registre américain d'ABD sont liés à des complications dues à une surcharge en fer (125,126). Ces données soulignent le fait que cette surcharge chez les patients ABD régulièrement transfusés ne doit pas être sous-estimée et constitue une complication grave.

1.4. Anomalies de la membrane du globule rouge :

Plusieurs troubles héréditaires de la membrane érythrocytaire, génétiquement et phénotypiquement hétérogènes, réduisent la survie des globules rouges et entraînent une anémie hémolytique. Les plus courants de ces troubles sont ceux qui impliquent une modification de l'organisation structurale de la membrane. L'affaiblissement des liens verticaux entre la bicouche lipidique et le cytosquelette à base de spectrine par des défauts ou des déficiences de l'ankyrine, de la spectrine, de la bande 3 ou de la bande 4.2 entraîne la sphérocytose héréditaire (SH), tandis que l'affaiblissement des associations horizontales du cytosquelette des GR par des défauts ou des déficiences de la spectrine ou de la protéine 4.1R entraîne l'elliptocytose héréditaire ou la pyropoikilocytose héréditaire (HPP). Les troubles de la membrane du globule rouge les moins fréquemment diagnostiqués sont ceux qui résultent d'une altération de la fonction de transport membranaire, notamment la xérocytose héréditaire (XH) et la stomatocytose héréditaire surhydratée (OHS). Dans ces pathologies, les altérations de la perméabilité membranaire aux cations entraînent soit une diminution (XH), soit une augmentation (OHS) du volume des GR, ce qui conduit à une déformabilité cellulaire altérée et à une durée de vie réduite.(128,129)

Les membranopathies sont des maladies de sévérité variable, leur prise en charge dépend du mécanisme de l'hémolyse. Lorsque des signes d'anémie apparaissent, les transfusions sanguines sont utiles mais le traitement par transfusion à long terme favorise une accumulation excessive de fer nécessitant un traitement chélateur.

1.5. Anémies dysérythropoïétiques congénitales :

Les anémies dysérythropoïétiques congénitales (CDA) sont un groupe hétérogène de maladies rares dans lequel l'anémie est principalement causée par une érythropoïèse inefficace et des anomalies morphologiques distinctes des cellules précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse (dysérythropoïèse). Au déficit de production des hématies s'ajoute une destruction augmentée de ces dernières, d'où la note hémolytique associée.

Cliniquement, la présentation n'est pas spécifique et se superpose à divers troubles hémolytiques plus courants tels que les troubles de la membrane des GR et les thalassémies.

La classification des CDA a été largement basée sur les résultats de la pathologie de la moelle osseuse en utilisant la classification morphologique proposée par Heimpel et Weindt en 1968, dans laquelle 3 types principaux de CDA ont été identifiés et regroupés sur la base de similarités morphologiques (129).

La surcharge en fer est variable et disproportionnée par rapport au taux de transfusions sanguines, elle se développe avec l'âge en raison de l'augmentation de l'absorption du fer, même chez les personnes qui ne sont pas transfusées.

1.6. Déficit en pyruvate kinase :

Le déficit en pyruvate kinase (PKD) est la cause la plus fréquente d'anémie hémolytique non sphérocytaire héréditaire chronique, avec une prévalence comprise entre 1/20 000 et 1/300 000 dans les populations caucasiennes et une prévalence plus élevée dans les zones d'endémie palustre (130). Malgré sa répartition géographique mondiale bien décrite, son incidence dans de vastes régions du monde reste inconnue.

Après l'identification par Selwyn et Dacie en 1954 d'un patient atteint d'anémie hémolytique héréditaire dont les érythrocytes n'étaient pas secourus par le glucose mais l'étaient par l'adénosine triphosphate (ATP) dans un test d'hémolyse ex vivo, il a été reconnu que les défauts glycolytiques pouvaient conduire à l'anémie hémolytique. La PKD a été décrite pour la première fois comme une cause d'anémie hémolytique héréditaire en 1961 par Valentine et ses collègues. La pyruvate kinase catalyse la conversion du phosphénolpyruvate en pyruvate et est l'enzyme limitant la vitesse de production d'énergie des érythrocytes, qui est un processus exclusivement anaérobie. Comme il s'agit de l'une des deux seules enzymes glycolytiques qui génèrent de l'ATP, les mutations homozygotes ou hétérozygotes composées de perte de fonction dans le gène PKLR, qui code pour la pyruvate kinase érythrocytaire, entraînent une pénurie d'ATP érythrocytaire. Cette carence en ATP entraîne vraisemblablement une réduction de la capacité à maintenir la membrane des globules rouges et une diminution de la déformabilité des érythrocytes, d'où une durée de vie réduite et une séquestration splénique. Comme les patients souffrent principalement d'hémolyse extravasculaire, la splénectomie améliore fréquemment l'anémie (130). Une différence frappante entre la PKD et la plupart des autres anémies hémolytiques héréditaires est la réticulocytose spectaculaire post-splénectomie caractéristique

de la PKD, qui augmente typiquement de 50 % ou plus par rapport aux numérations pré-splénectomie.

Les manifestations cliniques de la PKD sont hétérogènes et la gravité varie considérablement, de l'anasarque fœtale avec décès intra-utérin à l'anémie sévère dépendante des transfusions de la naissance à la vieillesse, en passant par l'hémolyse compensée asymptomatique découverte fortuitement (131). Souvent, les symptômes du patient ne correspondent pas à la gravité de l'anémie, ce qui ajoute une dimension supplémentaire de complexité dans la gestion de la maladie. Les complications comprennent la surcharge en fer, l'hypertension pulmonaire, les endocrinopathies, l'ostéoporose et les fractures osseuses, l'hématopoïèse extramédullaire, les calculs biliaires et les ulcères des membres inférieurs, entre autres. La PKD se caractérise par une prévalence élevée de surcharge en fer, que les patients aient ou non besoin de transfusions régulières (132), ce qui nécessite une surveillance chez tous les patients et l'instauration fréquente d'un traitement chélateur du fer.

- - **Transfusions et PKD :**

Les transfusions chez les enfants atteints de PKD sont fréquentes, 87 % des patients de moins de 18 ans ayant reçu au moins une transfusion au cours de leur vie (figure 9). Les transfusions intermittentes sont souvent nécessaires dans le cadre d'une hémolyse accrue due à des facteurs de stress aigus, notamment les infections virales. Chez certains enfants, des infections virales récurrentes dans la petite enfance peuvent donner l'impression d'une dépendance transfusionnelle en raison d'épisodes fréquents d'hémolyse accrue.

La décision de transfuser à intervalles réguliers est liée à un certain nombre de facteurs, notamment la croissance du patient, les symptômes quotidiens, y compris le niveau d'activité et l'impact de l'anémie sur la qualité de vie, les complications et, dans une moindre mesure, le taux d'hémoglobine nadir. Le seuil et l'intervalle entre les transfusions sont fixés par l'objectif d'éviter un nadir d'hémoglobine auquel le patient développe des symptômes. Pour les enfants de moins de 5 ans, environ 50% sont régulièrement transfusés à un intervalle moyen de 5 semaines. La plupart de ces patients subiront une splénectomie vers l'âge de 5 ans et ne seront alors plus transfusés ou n'auront besoin de transfusions qu'en cas de stress aigu. Les transfusions deviennent moins fréquentes au cours de l'enfance, à la fois en raison du moment de la

splénectomie et de la fréquence des infections virales, avec des transfusions régulières chez seulement 30% des enfants âgés de 5 à 12 ans et 14% de ceux âgés de 12 à 18 ans (131). L'allosensibilisation est rare dans la PKD, rapportée chez seulement 2% des patients.

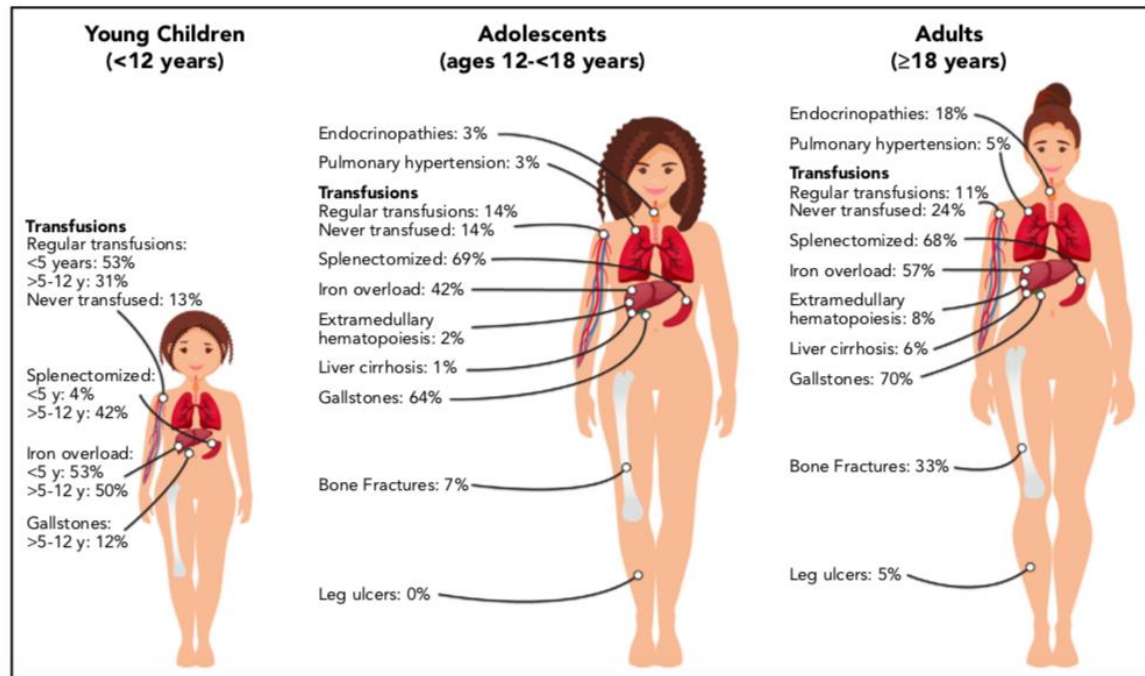


Figure 10 : Morbidités de la prise en charge et des complications chez les jeunes enfants (<12 ans), les adolescents (de 12 à 18 ans) et les adultes (+18 ans) atteints de PKD (133).

Comme dans le cas d'autres anémies hémolytiques, les patients atteints de PKD développeront une crise aplastique, avec une anémie profonde et une réticulocytopénie, dans le cadre d'une infection à parvovirus, qui survient le plus souvent dans l'enfance et une seule fois dans la vie. Parfois, cette crise peut être la manifestation initiale de la PKD.

- - Surcharge en fer et PKD :

La surcharge en fer est observée à tous les âges et chez les patients atteints de PKD, qu'ils soient régulièrement transfusés, non transfusés ou rarement transfusés. Environ 50 % des enfants de moins de 18 ans présentent une surcharge en fer. Le risque de surcharge en fer est présent tout au long de la vie et ne change pas avec l'âge (134).

Après 10 à 14 transfusions de globules rouges, une surcharge en fer se produit et peut conduire à une circulation toxique de fer libre. Chez les enfants nécessitant des transfusions régulières, cela se produit généralement entre l'âge de 1 et 2 ans. Chez ces enfants, une IRM pour mesurer le fer, si elle est disponible, doit être réalisée et suivie annuellement pendant que les patients sont chélatés.

L'augmentation de l'absorption intestinale du fer liée à la fois à l'anémie chronique et à l'érythropoïèse inefficace entraîne une surcharge en fer non liée à la transfusion. Chez les enfants qui ont reçu moins de 10-14 transfusions, une surveillance annuelle de la ferritine est recommandée. Si l'évaluation par IRM de la surcharge en fer est disponible, les patients non régulièrement transfusés devraient subir une IRM une fois que le patient est à un âge où l'IRM peut être réalisée sans sédation et/ou a une ferritine >500 µg/L (tableau 4).

Tableau 5 : Recommandations de surveillance pour les patients atteints de PKD en fonction du groupe d'âge.

| EXAMENS | ENFANTS < 18ANS | ADULTES >18ANS |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NFS, TAUX DE RETICULOCYTES, BILIRUBINE | Au moins une fois par an, plus souvent en fonction des épisodes hémolytiques et des besoins transfusionnels. | Au moins une fois par an, plus souvent en fonction des épisodes hémolytiques et des besoins transfusionnels. |
| FERRITINE ET TS* | Tous les 3-6 mois en TR Annuellement en TNR Tous les 1-3 mois pendant la chélation | Tous les 3-6 mois en TR Annuellement en TNR Tous les 1-3 mois pendant la chélation |
| CONCENTRATION DE FER DANS LE FOIE† | Dans le cas de la TR, première IRM après 10-14 transfusions, puis annuellement. Dans le cas d'un TNR, première IRM, si disponible, lorsque le patient peut avoir une étude non sédaturée, en particulier si la ferritine est de .500 mg/l. Études IRM de suivi : annuellement si .5 mg/g, tous les 5 ans si ,5 mg/g | Annuellement en TR Dans le cas d'un TNR, la fréquence de l'IRM, si elle est disponible, est basée sur ce qui suit : annuellement si .5 mg/g, tous les 5 ans si ,5 mg/g. |

TNR, patients non régulièrement transfusés (6 transfusions par an) ; TR, patients régulièrement transfusés (6 transfusions par an) ; TS, saturation de la transferrine

La surcharge en fer peut être définie comme une concentration de fer dans le foie. 5 mg/g ou ferritine sérique. 800 mg/L et TS. 60 % (si l'IRM T2 n'est pas disponible) †Déterminée par l'IRM T2*.

L'approche de la chélation dans la PKD est similaire à celle d'autres troubles de la surcharge en globules rouges et en fer (133). Chez les patients non transfusés, la phlébotomie thérapeutique peut être envisagée mais elle n'est souvent pas tolérée chez les patients significativement anémiques ou symptomatiques.

2. Anémies acquises :

2.1. Les syndromes myélodysplasiques :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de troubles clonaux acquis des cellules souches hématopoïétiques caractérisés par des cytopénies, avec l'anémie étant la cytopénie la plus fréquemment diagnostiquée, et une évolution vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) (figure 10) (135). La survie globale et le risque de progression de la LAM sont prédits par l'IPSS (international prognostic scoring system) et des scores plus récents.

Les SMD à faible risque sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace et des cytopénies, et de nombreux patients ont une survie relativement longue et un faible risque de progression de la LAM. Les SMD à risque élevé, en revanche, se caractérisent par une instabilité génomique, une survie courte et un risque important d'évolution vers une LAM. Plusieurs traitements sont disponibles pour les patients atteints de SMD, notamment les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), le lénalidomide, les agents hypométhylants (AMH), ou encore le luspatcept, une substance de découverte récente, qui piège les ligands en se liant au facteur de différenciation de la croissance (GDF)-11, qui est devenu le traitement de deuxième intention en cas d'échec de la thérapie à base d'EPO (136).

Cependant, le traitement de base de la majorité des patients atteints de SMD reste un traitement symptomatique (137). Sans traitement spécifique des SMD, les cytopénies progressent inévitablement et la plupart des patients atteints de SMD ont besoin, à un moment ou à un autre

de l'évolution de leur maladie, de transfusions sanguines en raison de leur anémie. La dépendance à l'égard des transfusions de globules rouges laisse présager une durée de vie inférieure, avec ou sans progression du SMD, et a un impact négatif sur la qualité de vie des patients (136,138). Étant donné que les GR contiennent des quantités importantes de fer et que l'organisme ne dispose d'aucun mécanisme pour excréter l'excès de fer, une surcharge en fer se développe inévitablement. L'excès de fer peut se déposer dans les tissus et les organes, notamment le foie, le cœur, les organes endocriniens et la moelle osseuse, entraînant des séquelles cliniques, et certaines données indiquent que la surcharge en fer est associée à une durée de survie inférieure chez les patients atteints de SMD (139). Les paramètres cliniques peuvent être affectés, au moins en partie, par la présence de fer labile et de radicaux libres d'oxygène, formés par les réactions de Fenton en raison de la capacité du fer à transférer des électrons.

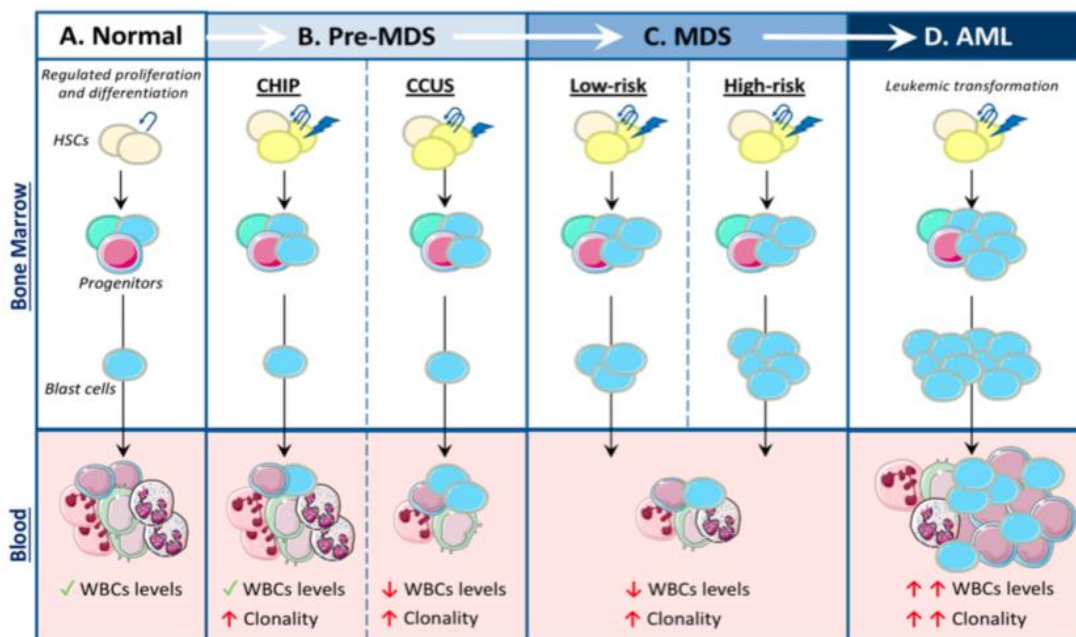


Figure 11 : Transformations de l'hématopoïèse normale au développement de la leucémie myéloïde aiguë (LAM).

(A) Normale : L'hématopoïèse normale est hautement régulée, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) pouvant s'auto-renouveler et se différencier en cellules progénitrices. Les cellules progénitrices se différencient en cellules sanguines immatures (blastés) puis en

globules blancs matures. (B) Pré-SMD (syndrome de myélodysplasie) : L'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) se produit lorsqu'une CSH acquiert une mutation somatique entraînant un avantage prolifératif, donnant naissance à un clone muté. Bien que les taux de GB ne changent pas, des GB clonaux mutés sont détectés dans le sang. La cytopénie clonale de signification indéterminée se présente avec un CHIP, ainsi qu'avec une cytopénie. (C) SMD : Le développement d'un nombre important de cellules blastiques de la moelle osseuse (MO), d'une dysplasie de la MO et d'une cytopénie est généralement associé à au moins une anomalie génétique (soit une mutation génétique, soit un défaut chromosomique). Le SMD est considéré comme à faible risque (potentiel de transformation) lorsque le nombre de cellules blastiques est relativement faible, et à haut risque lorsque la dysplasie médullaire est avancée. (D) LAM : Une transformation leucémique se produit qui entraîne une expansion excessive de la MO, une dysplasie de la MO et une production pathologique de GB.

- **SMD et transfusions :**

Les données des registres d'observation des SMD de l'UE et des États-Unis montrent que 87 % des patients atteints de SMD présentent une anémie au moment du diagnostic, selon les critères de l'OMS (hémoglobine Hb < 12g/dl) (140). En outre, 63% ont une Hb inférieure à 10g/dl. Avant l'arrivée des ASE, les transfusions d'érythrocytes constituaient un élément majeur des soins de soutien. Actuellement, les ASE sont généralement le traitement de première intention des SMD à faible risque (selon le score IPSS) sans délétion 5q. La réponse varie entre 30 et 60 % dans les 8 à 12 semaines et dure environ 2 ans. Les patients présentant une résistance primaire ou une rechute après un traitement par ASE ont une dépendance aux transfusions sanguines dans 65% des cas, avec une indication moyenne de deux unités de globules rouges par mois (141). Ainsi, il existe des sous-groupes de patients atteints de SMD qui sont transfusés de façon récurrente avec des GR presque une fois par semaine (142,143).

L'anémie dans les SMD augmente le risque de transfusion (HR = 2,28, IC à 95 % 2,01-2,59), d'hospitalisation (HR = 1,80, IC à 95 % 1,61-2,01) et de mortalité (HR = 2,20, IC à 95 % 1,76-2,75), avec une incidence cumulée sur 3 ans de 74 % de transfusion de GR(143). Le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) a rapporté dans une étude transversale d'une semaine que la transfusion de GR est la principale raison d'une hospitalisation complète, atteignant 31%

de toutes les admissions de patients atteints de SMD (144). Une étude australienne a rapporté une médiane de trois hospitalisations pour des transfusions de GR, l'année suivant le diagnostic. Les patients dépendants des transfusions ont été hospitalisés avec une médiane de six fois par an contre deux fois par an pour les patients non dépendants des transfusions (143).

- **Les conséquences cliniques des patients atteints de myélodysplasie dépendants des transfusions :**

Il existe des arguments indirects en faveur d'une relation entre l'anémie, la dépendance aux transfusions et l'augmentation du risque de transformation en LAM et d'une survie globale plus faible.

Le bénéfice de l'ASE sur la survie est plus élevé chez les patients n'ayant pas reçu de transfusion avant le début de l'ASE par rapport aux patients ayant reçu des transfusions avant l'ASE. (145)

Il existe un risque plus élevé de décès et de transformation en LAM chez les patients qui ne répondent pas à l'ASE ou qui rechutent, ce qui représente la majorité des patients qui ne reçoivent que des transfusions de GR (60 %) (140).

Les causes de décès chez les patients atteints de SMD ont été analysées en profondeur, la transformation en LAM chez les patients atteints de SMD à faible risque ne représente que 15% des décès (146). Les études ne permettent pas de déterminer si la survie réduite de ces patients est due à des paramètres endogènes du SMD, tels que des clones leucémiques malins présentant des lésions génétiques particulières ou des facteurs épigénétiques tels que des méthylations de l'ADN, ou si le traitement intense basé sur les transfusions affecte la physiopathologie du SMD en dehors des risques bien connus des transfusions. Les régimes transfusionnels pourraient s'ajouter à l'environnement médullaire pathologique complexe d'une maladie maligne comme le SMD (147), contrairement à la thalassémie dans laquelle l'hématopoïèse n'est pas clonale. Cela soulève des questions sur les mécanismes de la transfusion capables d'avoir un impact sur la survie des patients atteints de SMD et sur l'interaction biologique complexe entre le GR et l'hôte (148).

La majorité des patients meurent de causes liées aux SMD, telles que les infections ou les hémorragies dues respectivement à la neutropénie et à la thrombopénie. Les causes de décès

non liées à la maladie sont d'abord les événements cardiovasculaires, puis les événements cérébrovasculaires (135,141), suivis par les tumeurs malignes et les causes diverses. Ces causes de décès pourraient être liées à l'anémie chronique et à la dépendance transfusionnelle qui en découle.

La première hypothèse concernant l'impact négatif de la transfusion chronique de GR sur la survie globale des patients atteints de SMD : la toxicité du fer.

Outre les effets indésirables aigus liés aux transfusions, la surcharge en fer est le principal problème lié aux transfusions fréquentes de globules rouges et est associée à une survie inférieure dans les SMD. L'hémosidérose liée aux transfusions est une cause majeure de comorbidités et de mortalité, principalement une toxicité ferrique cardiaque et hépatique (149). Les GR sont la principale source de fer dans les SMD. Une unité de GR contient environ 200 mg de fer. La surcharge en fer est généralement définie comme une ferritine sérique constamment >1000 ng/ml. Ce niveau est susceptible d'être atteint après plusieurs transfusions s'élevant à 100 ml de concentré de GR/kg de poids corporel, soit environ 20 transfusions.

Dans une étude rétrospective sur des patients SMD transfusés, 24% des décès étaient dus à une insuffisance cardiaque et 6,7% à un dysfonctionnement hépatique, alors que 97% des patients décédés d'insuffisance cardiaque et hépatique présentaient une surcharge en fer avec une ferritine sérique >1000 ng/ml (112,150). Les patients transfusés atteints de SMD présentent des événements cardiaques dans 82,4 % des cas.

Une toxicité ferrique cardiaque est observée chez 18% des patients SMD transfusés, et 27% d'entre eux présentent une dysfonction cardiaque sévère (FEVG <35%). L'exposition chronique au fer entraîne des arythmies, des troubles de la conduction et une insuffisance cardiaque chez les patients atteints de SMD (151).

La surcharge en fer est un facteur de risque d'artériosclérose et prédispose aux maladies cardiovasculaires. La génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'activation de la cellule endothéliale par le fer redox-actif, conduisent au stress oxydatif, à l'accumulation de cholestérol, à l'inflammation, à l'apoptose et enfin à l'athérosclérose avec déstabilisation de la plaque. Ce phénomène est associé à une altération de l'action du monoxyde d'azote dérivé de l'endothélium (152).

- **Stress oxydatif :**

Dans les SMD à faible risque régulièrement transfusés, on observe un excès de ROS catalysés par le fer non lié à la transferrine et le fer plasmatique labile. Cela conduit à l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN et finalement à des dommages cellulaires et tissulaires. Ce stress oxydatif augmente avec le temps de stockage. Après une semaine en conditions aérobies dans le sac de conservation, on observe une diminution des niveaux de glutathion, une auto-oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine qui est ensuite dénaturée en hémichromes.

Les médiateurs pro-inflammatoires induits par les lésions de stockage, en plus de la surcharge martiale, produisent un stress génétique sur les CSH receveuses, ce qui entraîne une instabilité génomique telle qu'observée dans les SMD, une évolution clonale et une progression de la maladie (153). Il est intéressant de noter que le Déférasirox à faible dose, indépendamment de la chélation du fer, influence favorablement la différenciation et la prolifération des progéniteurs érythroïdes par l'inhibition des ROS (153). Le déférasirox à faible dose utilisé in vitro (3µM correspondant à 5mg/kg/jour pour les patients), améliore l'érythropoïèse en diminuant la concentration en fer labile mais pas le fer intracellulaire fonctionnel. Il entraîne une diminution des ROS et une activation du NF-κB dans les progéniteurs érythroïdes de patients atteints de SMD à faible risque. Il entraîne une diminution du taux d'apoptose et une augmentation de la proportion de cellules cycliques, ce qui conduit à une augmentation du taux de prolifération des progéniteurs érythroïdes. Ces effets semblent améliorer l'érythropoïèse normale sans affecter le clone pathologique.

Ces effets délétères de la toxicité du fer ont conduit aux recommandations consensuelles de la thérapie par chélation du fer (154).

- **Le fer et les infections :**

Les complications infectieuses ont une prévalence de 22,5 % chez les patients atteints de SMD (6,1 % dans la population mondiale), ce qui est presque deux fois plus élevé chez les patients atteints de SMD dépendants des transfusions que chez les patients non transfusés (146). L'infection reste la principale cause de décès chez les patients atteints de SMD. L'incidence cumulée sur 3 ans des hospitalisations pour fièvre est de 30% (146). Les infections les plus

fréquentes sont les pneumonies bactériennes, suivies des infections de la peau et des voies urinaires, représentant 41% des infections dans une étude rétrospective (155,156). Les infections bactériennes transmises par la transfusion de GR sont un événement extrêmement rare, et ne sont pas significatives pour les complications infectieuses des SMD (157).

Il a été signalé que le fer diminue l'activité phagocytaire contre tout type d'infection (51). L'altération de l'opsonisation par les monocytes et les leucocytes polymorphonucléaires entraîne une diminution de l'activité bactéricide des monocytes et une diminution de la chimiotaxie des leucocytes polymorphonucléaires (158). De plus, il a été décrit que les sels de fer modifient le traitement des antigènes du CMH de classe II en vue de leur présentation ultérieure (143). Ainsi, les cellules T CD4 auxiliaires, impliquées dans le système immunitaire adaptatif pour l'activation, la croissance et la régulation des lymphocytes B et T, sont entravées. Conformément à cette observation, la surcharge en fer diminue la capacité proliférative, la quantité et l'activité des cellules T auxiliaires CD4. En outre, l'hémochromatose diminue la quantité et l'activité des cellules T effectrices CD8. La génération de lymphocytes T cytotoxiques est altérée tandis que la sécrétion d'immunoglobulines est également modifiée (159). Globalement, la surcharge en fer entraîne un dysfonctionnement des macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes T et favorise la croissance de champignons, de virus et de bactéries comme les mycobactéries (158).

Les micro-organismes intracellulaires utilisent les compartiments des cellules hôtes comme des niches bénéfiques pour leur survie. L'accès à des nutriments tels que le fer est essentiel pour leur survie et leur évolution. Un taux de ferritine de base élevé est associé à un risque accru de toute infection bactérienne et fongique (160–162).

Outre la neutropénie (15-20% des patients atteints de SMD à faible risque), l'altération de la fonction des neutrophiles, des cellules B, des cellules T et des cellules NK, le stress oxydatif et la toxicité du fer semblent importants.

- Le fer et l'évolution de la maladie :

➤ La surcharge en fer comme facteur de progression de la LAM :

L'insuffisance érythroïde majeure reflète une forme plus grave de SMD avec un risque plus élevé de transformation en LAM. Le délai de transformation en LAM est plus court chez les patients dépendants des transfusions. L'incidence cumulée à 3, 5 et 7 ans de la progression de la LAM est plus élevée chez les patients en échec précoce aux ASE, respectivement 17,4%, 21,6% et 23,1%. En revanche, il a été un plateau de 9 % entre 3 et 7 ans chez les patients qui ne répondent plus aux ASE. La survie globale est également plus courte dans le sous-groupe des patients en échec précoce à l'ASE (médiane de 36,7 mois) (140). Les patients qui étaient principalement réfractaires aux ASE ou qui rechutent dans les 6 mois ont un risque plus élevé de transformation en LAM et une survie plus courte, alors qu'au-delà de 6 mois (échec tardif), la SG médiane est d'environ 4,5 ans. Un nombre élevé de transfusions d'érythrocytes par mois est associé à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression (33).

La dépendance aux transfusions semble être un facteur prédictif de la transformation de la LAM. Le score WPSS (WHO adapted Prognostic Scoring System) inclut la transfusion régulière, décrite comme ≥ 1 transfusion de GR toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois (34). Il intègre également la classification de l'OMS de 2002 et le risque caryotype. Les patients sont alors classés en groupes de risque très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé. Les besoins transfusionnels ont une incidence sur la SG (HR 2,53, IC 95 % : 1,71 à 3,75) et sur le risque de transformation en LAM (HR=2,4, IC 95 % : 1,49 à 3,88).

Dans le cadre d'un suivi de trois ans de patients atteints de SMD aux Etats-Unis, après ajustement en fonction de l'âge, la transfusion était associée à un risque accru de transformation en LAM (18% contre 3,9% chez les patients non transfusés) respectivement ($p < 0,001$). Une étude espagnole portant sur 902 patients souligne une forte association entre la dépendance transfusionnelle et la transformation en LAM (HR=3,5, $p < 0,003$) (143,163).

La surcharge en fer en elle-même est indépendamment associée au risque de transformation de la LAM (HR=6,6, $p < 0,0001$). Une autre étude confirme que la surcharge martiale médiée par une transfusion chronique semble augmenter le risque de transformation en LAM (164). Selon

la classification WPSS, les patients présentant un SMD à faible risque sont plus susceptibles de développer des conséquences cliniques de la toxicité de fer en raison de leur plus longue exposition à la surcharge en fer.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de distinguer si le pronostic plus défavorable des patients atteints de SMD dépendants des transfusions est dû à l'histoire naturelle de la pathologie ou s'il existe des facteurs supplémentaires associés au régime de transfusion lourd et récurrent nécessaire pour traiter leur anémie. On peut donc se demander si la transfusion dans les SMD n'est qu'un marqueur indirect de l'augmentation de la charge de la maladie, ou si elle est une cause indépendante et directe de la détérioration de l'issue de la maladie en raison des effets biologiques des produits transfusés. Il est plus probable que la charge transfusionnelle dans le contexte du SMD s'ajoute à un environnement médullaire complexe intrinsèque à cette maladie maligne myéloïde.

2.2. Anémies hémolytiques auto-immunes :

L'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) est une maladie auto-immune hétérogène acquise caractérisée par le développement d'anticorps dirigés contre les antigènes des érythrocytes autologues. Il s'agit d'une maladie relativement rare, dont l'incidence est estimée à 1 à 3 cas sur 100 000 personnes par an (165). Selon le type et la concentration de l'auto-anticorps, la destruction des érythrocytes peut se produire par phagocytose extravasculaire des globules rouges dans la rate, le foie et la moelle osseuse, ou par lyse intravasculaire des érythrocytes médiée par le complément.

L'hétérogénéité de la maladie est illustrée par les différents types d'auto-anticorps associés à l'hémolyse et par les différentes présentations cliniques. On distingue généralement 4 formes sérologiques de la maladie (166) Les plus courantes sont les anémies hémolytiques médiées par des auto-anticorps de type immunoglobuline G (IgG, AH à Ac chauds) qui se fixent sur les globules rouges à 37°C. La destruction des globules rouges se produit de manière extravasculaire par une phagocytose des érythrocytes médiée par la liaison des anticorps aux récepteurs Fc des macrophages tissulaires (167). L'anémie hémolytique à anticorps chauds représente 65% à 70% des anémies hémolytiques auto-immunes. Selon le sous-type d'anticorps IgG (IgG1, IgG3) et la concentration, les anticorps peuvent également fixer le complément sur le globule rouge, ce

qui entraîne à la fois une hémolyse intravasculaire et une phagocytose extravasculaire supplémentaire médiée par les récepteurs C3b du complément.

L'hémolyse par agglutinine froide est associée au développement d'auto-anticorps IgM capables d'agglutiner les globules rouges à des températures froides (168). Chez les patients présentant des anticorps anti-agglutinine froide dont la liaison thermique est plus élevée, les auto-anticorps IgM fixent rapidement le complément, induisant une lyse intravasculaire des globules rouges. Environ 20 à 25 % des AHAI résultent d'anticorps anti-agglutinine froide. Ces anticorps IgM peuvent être polyclonaux ou monoclonaux, comme on l'observe chez certains patients atteints de lymphomes lymphocytaires plasmacytoïdes tels que la macroglobulinémie de Waldenström. En outre, 8 % des patients atteints d'AHAI présentent à la fois des anticorps IgG chauds et des anticorps IgM froids ; on parle alors d'anémies hémolytiques à autoanticorps mixtes.

Une forme rare d'hémolyse intravasculaire induite par le froid résulte de la formation d'auto-anticorps IgG qui se lient aux érythrocytes au froid, mais activent la lyse du complément lorsque les cellules sont réchauffées à 37°C. (169) Ces auto-anticorps IgG, appelés anticorps de Donath et Landsteiner, ont été décrits historiquement dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF) chez les patients atteints de syphilis secondaire. Elle est maintenant le plus souvent décrite chez les enfants et les adultes à la suite d'infections virales. Les cas d'HPF peuvent représenter 1 % à 3 % des AHAI acquises.

La quatrième forme sérologique de la maladie est le patient avec un test à l'antiglobuline directe (Coombs) négatif. Ces patients présentent le plus souvent un auto-anticorps de faible affinité ou de faible concentration (<200 immunoglobulines G (IgG)/érythrocyte) qui nécessite des études de laboratoire spécialisées pour être détecté, mais qui est toujours capable de médier l'hémolyse. De plus petits sous-ensembles de ces patients présentent une hémolyse médiée par les IgA ou les IgM monomériques. En outre, l'AHAI peut se développer après l'administration de certains médicaments (170).

L'anémie hémolytique auto-immune peut être une maladie primaire (idiopathique) ou être associée à d'autres troubles immunitaires ou non immunitaires (AHAI secondaire). Les formes secondaires de l'AHAI peuvent représenter 40 à 50 % de tous les patients atteints d'AHAI (165). La présence d'un autre trouble médical peut compliquer la prise en charge des patients atteints d'AHAI.

- **Transfusions et AHAI :**

Le diagnostic sérologique correct d'un patient atteint d'AHAI est essentiel avant d'initier la thérapie. L'approche thérapeutique de l'anémie hémolytique est sensiblement différente selon ses divers modes de présentations, allant de l'hémolyse bien compensée quasi asymptomatique au grand épisode d'hémolyse intra vasculaire avec état de choc.

L'hémolyse agressive est généralement traitée par des corticostéroïdes, des transfusions de globules rouges, des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et des traitements immunosuppresseurs, chaque traitement présentant son propre éventail d'effets indésirables (171)

Il est vrai que la nécessité de prendre en charge la surcharge en fer transfusionnelle dans le cas de l'AHAI n'a pas été largement rapportée dans la littérature mais en fonction de la charge des transfusions, la surcharge en fer peut se développer.

2.3. Hémoglobinurie paroxystique nocturne :

Il s'agit d'un trouble clonal rare causé par une mutation somatique acquise, principalement dans le gène PIG-A (phosphatidylinositol glycan complementation class A) situé sur le chromosome X à Xp22.1. Ce gène code pour l'enzyme responsable de la première étape de la production de l'ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI), par laquelle diverses protéines sont liées à la membrane plasmique. Lorsque ces mutations se produisent dans une cellule souche hématopoïétique multipotente, il y a une déficience partielle ou complète des protéines à ancrage GPI à la surface de la cellule souche et de sa descendance. Ces cellules mutées restent une minorité sans conséquence au sein de la population de cellules hématopoïétiques, jusqu'à ce que certaines conditions inconnues (par exemple, des caractéristiques auto-immunes) leur confèrent un avantage en termes de prolifération/survie par rapport aux cellules non mutées, générant ainsi des sous-populations considérables de cellules hématopoïétiques mutées de diverses lignées (172). La maladie se caractérise principalement par une hémolyse intravasculaire, due à l'hypersensibilité des GR affectés au complément sérique activé. Cela est dû à l'absence/la déficience de CD55 (facteur d'accélération de la désintégration), qui inhibe le complément au niveau du C3, et de CD59 (inhibiteur membranaire de la lyse réactive), qui

empêche les composants terminaux du complément (C5b-9) de former le pore membranaire hémolytique (173). Les autres symptômes comprennent des infections fréquentes, une hypoplasie et une cytopénie de la moelle osseuse et des thromboses veineuses. Une surcharge en fer peut se développer en fonction du nombre de transfusions.

2.4. Hémopathies malignes :

Les patients atteints de tumeurs malignes solides reçoivent des transfusions sanguines pour traiter l'anémie liée au cancer, causée par la libération chronique de cytokines inflammatoires, la myélosuppression induite par le traitement, l'infiltration métastatique de la moelle osseuse, l'hémolyse microangiopathique, la carence nutritionnelle en fer ou en vitamines B11/B12, et la perte de sang (174).

Par conséquent, une proportion considérable de patients atteints de diverses tumeurs malignes solides deviennent multitransfusés même s'ils adhèrent à des politiques restrictives en matière de transfusion de GR. Les survivants multitransfusés à long terme peuvent présenter une surcharge hépatique en fer et risquent de souffrir de dysfonctionnements organiques progressifs non détectés et d'une diminution de la qualité de vie. Avec l'amélioration de la survie au cancer obtenue au cours des dernières décennies, il devient de plus en plus important de surveiller la survenue de la surcharge en fer post-transfusionnelle chez ces patients (150).

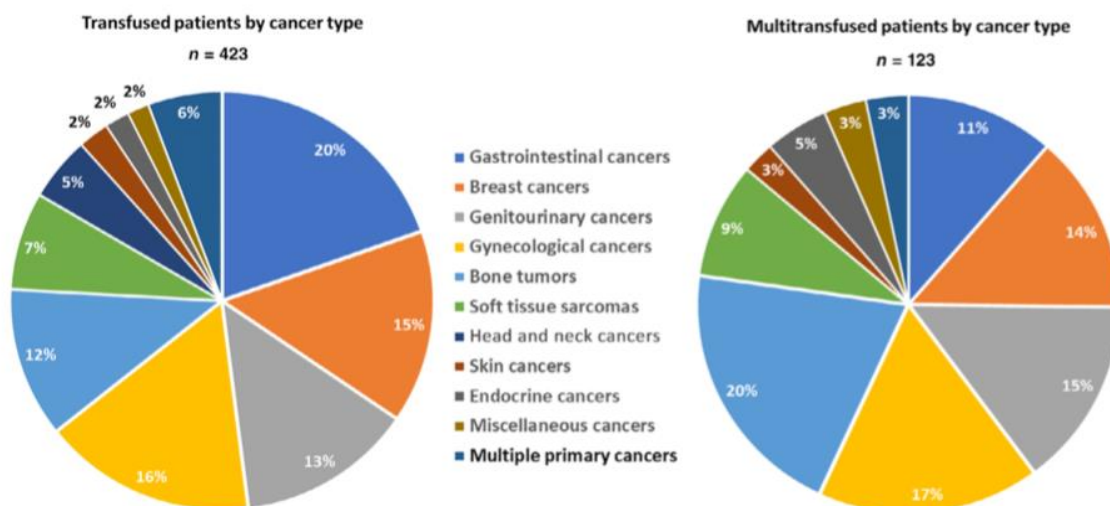


Figure 12 : Distribution des types de cancer chez les patients ayant reçu une transfusion de globules rouges.

Le graphique circulaire de gauche montre que les transfusions de GR ont été administrées dans tous les types de cancer. Le graphique circulaire de droite montre que les patients multitransfusés ont pu être identifiés parmi tous les types de cancer, à l'exception des cancers de la tête et du cou. Une proportion relativement importante de patients atteints de tumeurs osseuses a été multitransfusée (150).

2.5. Traitement par greffe des cellules souches hématopoïétiques :

Pour les patients atteints de certaines hémopathies malignes (leucémies aiguës, lymphomes, SMD) ou certaines hémoglobinopathies, la guérison peut être obtenue par une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) allogénique.

Depuis 2004, le recours à la HSCT a augmenté d'environ 1000 greffes par an. Globalement, 28 033 premières greffes, 41 % allogéniques et 59 % autologues, ont été réalisées en Europe en 2009 (175). L'augmentation de la HSCT allogénique peut être attribuée en partie à l'utilisation accrue de régimes de conditionnement d'intensité réduite, qui ont élargi l'indication de la HSCT à des groupes d'âge plus âgés.

La surcharge en fer est fréquemment observée chez les patients atteints de maladies hématologiques avant et après une transplantation des cellules souches hématopoïétiques, car ils reçoivent généralement de multiples transfusions en raison de la présence de la maladie et de la suppression de la moelle après les traitements cytotoxiques. L'importance clinique de la surcharge en fer sur le résultat de la HSCT a été suggérée pour la première fois il y a plus de dix ans (176). Trois événements décisifs ont conduit à des recherches approfondies sur l'importance de la surcharge en fer pour l'issue des greffes. Le premier événement décisif a été la découverte de l'hepcidine, une molécule centrale qui régule le métabolisme systémique du fer. Deuxièmement, en 2007, Armand et al. ont rapporté l'observation intrigante que des niveaux élevés de ferritine sérique pré-transplantation étaient fortement associés à des taux de survie globale et sans maladie plus faibles chez les patients ayant reçu une HSCT allogénique pour une leucémie aiguë et des syndromes myélodysplasiques (SMD) (177). Ces résultats suggèrent que la surcharge en fer a un impact négatif sur les résultats cliniques de la greffe des cellules souches. Et enfin, le déférasirox, un chélateur du fer oral à prise unique quotidienne, a

été approuvé par la FDA américaine en 2005 (176). Comme l'observance du traitement chélateur du fer par les patients était nettement améliorée par l'apparition de ce médicament par rapport à la déféroxamine (un autre chélateur du fer qui nécessite une perfusion continue), de nombreux essais cliniques ont depuis été planifiés et réalisés pour évaluer le bénéfice potentiel du traitement chélateur du fer chez les patients souffrant de surcharge en fer.

III. Les conséquences cliniques et toxicité de la surcharge en fer :

Le moment de l'apparition des signes ou des symptômes dépend du taux de surcharge en fer. Dans les maladies graves comme la thalassémie majeure, ils peuvent apparaître dans l'enfance, avec une hyperpigmentation de la peau, des troubles de la croissance, un retard de la puberté, des arythmies cardiaques et l'apparition d'un dysfonctionnement manifeste des organes, notamment une insuffisance cardiaque congestive ou un diabète. Sinon, comme dans l'hémochromatose génétique, les signes et symptômes peuvent être très tardifs et non spécifiques : faiblesse, fatigue, perte de la libido et/ou arthralgie. Si la charge en fer progresse et n'est pas traitée, toutes les caractéristiques cliniques peuvent devenir manifestes, avec cardiopathie, diabète, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, hypogonadisme et cirrhose. Une association claire avec le risque de développer un carcinome hépatocellulaire a été établie, au moins pour les thalassémies (7). Dans les affections acquises nécessitant des transfusions sanguines régulières, en particulier les patients atteints de SMD, l'impact de la surcharge en fer est moins clairement établi, mais semble plus probable chez les patients à faible risque où les complications non liées à la leucémie sont les principales causes de décès (4).

Tableau 6 : Nature et conséquences cliniques des signes de la surcharge en fer en fonction du type de complication :

| TYPE DE COMPLICATION | NATURE | REMARQUES |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL | <ul style="list-style-type: none"> • Fatigabilité • Asthénie chronique | <ul style="list-style-type: none"> • Signe précoce de la surcharge en fer |
| ATTEINTE CUTANÉE | <ul style="list-style-type: none"> • Mélanodermie • Ichtyose | <ul style="list-style-type: none"> • La mélanodermie n'est pas observée chez les roux |
| ATTEINTE PHANÉRIENNE | <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la pilosité • Parfois alopecie • Leuconychie (ongles blancs) | <ul style="list-style-type: none"> • Le risque d'apparition de ces signes est variable |
| ATTEINTE ARTICULAIRE | <ul style="list-style-type: none"> • Arthropathies des mains, genoux, hanches... | <ul style="list-style-type: none"> • C'est l'une des principales manifestations chez les femmes |
| ATTEINTE OSSEUSE | <ul style="list-style-type: none"> • Ostéoporose (la déminéralisation osseuse peut causer des fractures ostéoporotiques) | <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients polytransfusés, l'ostéoporose domine sur les complications articulaires classiques. Les patients souffrent souvent de tassements vertébraux, de douleurs lombaires et différents fractures |
| ATTEINTE HÉPATIQUE | <ul style="list-style-type: none"> • Hépatomégalie • Perturbation du bilan hépatique • L'évolution peut se faire par la suite vers la fibrose, cirrhose, et carcinome hépatique... | <ul style="list-style-type: none"> • Le foie est le premier organe touché |
| ATTEINTE MYOCARDIQUE | <ul style="list-style-type: none"> • Troubles de conduction • Cardiomyopathie • Poussée de myocardite, péricardite... • Hypertrophie ventriculaire pouvant évoluer vers l'IC | <ul style="list-style-type: none"> • L'atteinte cardiaque survient après à peu près 10 ans de transfusions régulières ; le fer se dépose préférentiellement sur le myocarde et le péricarde. • L'accumulation du fer dans les ventricules et dans le système de conduction atrio-ventriculaire entraine des troubles de conduction. • L'atteinte cardiaque représente le premier risque de mortalité chez les patients polytransfusés. |
| ATTEINTE ENDOCRINIENNE | <ul style="list-style-type: none"> • Hypogonadisme (secondaire a la surcharge de l'hypophyse antérieure) • Hypopituitarisme • Insuffisance pancréatique pouvant causer un diabète insulino-dépendant | <ul style="list-style-type: none"> • Chez les jeunes patients, l'atteinte endocrinienne peut causer un retard pubertaire et statural • Très souvent, le patient thalassémique développe une hypothyroïdie. |

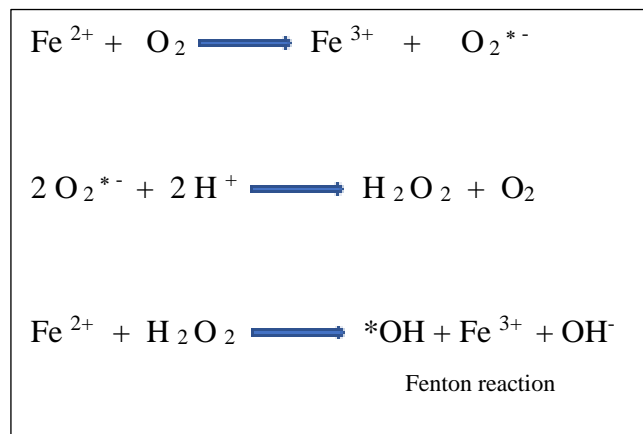
1. Le fer et la théorie du stress oxydatif :

Le fer a la capacité d'accepter et de donner facilement des électrons, passant d'un état oxydé (fer ferrique) à un état réduit (fer ferreux). Cette capacité le rend physiologiquement essentiel, mais aussi biochimiquement dangereux, car il peut participer à des réactions d'oxydoréduction qui conduisent à la génération de ROS. Les ROS, comme le radical hydroxyle, augmentent le stress oxydatif, un état qui serait impliqué dans de nombreux troubles pathologiques (152,178).

Dans la réaction de Haber-Weiss, des radicaux hydroxyles sont générés en présence de peroxyde d'hydrogène et d'ions ferriques (178). La première étape implique la réduction du fer en ion ferreux :



Dans la réaction de Fenton, le fer ferreux favorise la génération de radicaux hydroxyle à partir du peroxyde d'hydrogène pour générer du fer ferrique, de l'hydroxyde et des radicaux hydroxyle.



Ensuite, le fer ferrique est réduit par le radical superoxyde pour produire du fer ferreux. La réaction de Haber-Weiss utilise le fer pour catalyser la génération de radicaux hydroxyles à partir du peroxyde d'hydrogène et du radical superoxyde (71).



En outre, le fer réagit aussi directement avec des molécules organiques pour générer des radicaux peroxyde (ROO[•]), alkoxyde (RO[•]), thiyle (RS[•]) ou thiyl-peroxyde (RSOO[•]), et le fer ferreux peut être oxydé par l'oxygène en générant le radical superoxyde.

Par conséquent, l'excès de fer peut causer des dommages à divers tissus en augmentant le stress oxydatif par les ROS générés, ce qui entraîne l'apparition de maladies.

2. Maladies associées à une surcharge en fer :

- Cancer :

Il a été suggéré que le fer était un facteur de risque de cancer, principalement en raison de son activité pro-oxydante, qui peut entraîner des lésions oxydatives de l'ADN. Une récente revue systématique et une méta-analyse ont révélé qu'un apport élevé en fer héminique est associé au risque de cancer. Cette relation a été observée dans la méta-analyse du cancer colorectal et du côlon, mais pas avec le cancer du sein et du poumon (179). Les études épidémiologiques montrent que la consommation de viande rouge et transformée est associée à un risque accru de cancer colorectal. Le fer héminique, les amines hétérocycliques et les composés N-nitroso endogènes sont proposés pour expliquer cet effet, mais leur contribution relative est inconnue. Récemment, une étude menée sur des rats a montré que le fer héminique augmentait le nombre de lésions préneoplasiques, mais que les amines hétérocycliques et les composés N-nitroso alimentaires n'avaient aucun effet sur la carcinogénèse. Les auteurs ont suggéré que le fer héminique pourrait initier la cancérogenèse par la peroxydation lipidique (180).

Concernant la relation entre le statut en fer de l'organisme et le risque de cancer, elle reste peu concluante. Une récente méta-analyse a montré une association inverse inattendue entre la

surcharge en fer et le risque de développer un cancer colorectal (179,181). Sinon, chez les patients atteints de surcharge en fer, l'excès de fer se dépose principalement dans le foie, le pancréas et le cœur. En tant que principal site de stockage du fer dans l'organisme, le foie est généralement le premier organe touché, ce qui se manifeste cliniquement par une fibrose, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (182).

- **Maladies neurodégénératives :**

L'accumulation de fer est souvent détectée dans le cerveau des personnes souffrant de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington. Ces troubles peuvent résulter à la fois de défauts du métabolisme du fer ou d'une accumulation de fer dans des régions spécifiques du cerveau. Cependant, il reste à déterminer si le fer contribue à la progression de ces maladies.

• **La maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus courante de neurodégénérescence liée à l'âge. Cette maladie se caractérise par l'accumulation d'agrégats de protéine amyloïde- β insoluble et d'enchevêtrements neurofibrillaires constitués de précipités/agrégats de protéine tau hyperphosphorylée, qui entraînent la perte progressive de la mémoire, de la parole, de l'exécution des tâches et de la reconnaissance des personnes et des objets (183). Le fer a été associé à la maladie d'Alzheimer, mais le mécanisme qui régit cette relation n'est pas bien établi. L'accumulation de fer a été observée dans et autour des plaques séniles amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires (184). D'autres études ont également suggéré que la toxicité élevée du fer pourrait être due à la propension du fer ferreux à générer des ROS (185).

• **La maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est une affection progressive qui se manifeste par des tremblements au repos, une bradykinésie, des anomalies de la démarche, une rigidité, un dysfonctionnement postural et une perte d'équilibre. Il s'agit de la maladie neurodégénérative la plus répandue, après la maladie d'Alzheimer, qui touche environ 2 % des personnes âgées de plus de 65 ans. La maladie de Parkinson se caractérise par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire (locus niger) et le dépôt de corps d'inclusion intracellulaires appelés corps de

Lewy. Plusieurs études ont confirmé une augmentation du fer dans la substance noire des cas les plus graves de la maladie de Parkinson (186). Quoiqu'il en soit, on s'accorde généralement à dire que les taux de fer dans la région nigrale totale augmentent dans la maladie de Parkinson, ce qui peut entraîner une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux en raison de sa capacité à produire des ROS et à provoquer une peroxydation lipidique (71,187).

- **L'ostéoporose :**

De nombreuses preuves indiquent que la surcharge en fer affecte le tissu osseux, provoquant à la fois l'ostéopénie et l'ostéoporose, ainsi qu'une prévalence élevée de fractures (188,189). Il a été suggéré que des concentrations élevées de fer intracellulaire ont un effet délétère sur la différenciation, la prolifération et l'activité des ostéoblastes, qui synthétisent l'ostéocalcine (OC) (190), probablement par le biais d'un stress oxydatif accru.

Le syndrome métabolique (MetS) :

Une méta-analyse récente a montré qu'une augmentation des concentrations de ferritine était positivement associée au MetS (191). Le stress oxydatif pourrait être le mécanisme potentiel expliquant le MetS induit par le fer.

- **Le diabète de type 2 :**

De plus en plus d'études épidémiologiques font état d'une association entre les réserves de fer corporelles et l'insulinorésistance (IR), mesurée par HOMA-IR (192,193). Dans une étude transversale récente, une association faible et directe a été observée entre les réserves de fer corporelles, évaluées par les quartiles de ferritine sérique, et l'IR en utilisant HOMA-IR chez des sujets normoglycémiques. Cependant, une association directe dose-dépendante a été observée chez les personnes pré-diabétiques et DT2 (193). De même, une précédente étude de grande population a rapporté que les concentrations de ferritine sérique étaient les plus élevées chez les personnes atteintes de DT2, suivies par le prédiabète, et les plus faibles chez les normoglycémiques (hommes : 186, 176 et 156 µg/L respectivement ; femmes : 85, 75 et 59 µg/L respectivement) (192).

De plus, dans les études menées chez les sujets β -thalassémiques, la sensibilité à l'insuline est significativement diminuée, entraînant une réduction de 40% de la sensibilité à l'insuline.

Un mécanisme possible par lequel le fer induit l'insulino résistance est la peroxydation des lipides, en particulier des acides gras libres (194). L'augmentation de l'oxydation des acides gras libres entraîne une diminution de l'absorption du glucose par les muscles, ce qui stimule la gluconéogenèse dans le foie et entraîne une augmentation de l'insulinorésistance. Par conséquent, une diminution de l'utilisation du glucose et une augmentation de la production de glucose peuvent se produire avec des niveaux plus élevés de fer corporel (195). De plus, le dépôt de fer dans le foie peut induire une hyperinsulinémie en entravant sa capacité d'extraction de l'insuline, entraînant ainsi une suppression altérée de la production hépatique de glucose (195,196). Récemment, l'adiponectine régulée par le fer et l'insulinorésistance des adipocytes médiée par le fer ont également été suggérées.

Il a été démontré que la fonction des cellules β pancréatiques est associée aux réserves de fer de l'organisme.

Le dépôt de fer dans les îlots pancréatiques, bien que variable, est préférentiellement limité aux cellules β . Ce fer accumulé dans les cellules β catalyserait la formation de radicaux hydroxyyles, qui pourraient attaquer les cellules β pancréatiques en augmentant le stress oxydatif, puisque les enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, sont moins exprimées dans les îlots pancréatiques que dans les autres tissus. Ces caractéristiques rendent les cellules β particulièrement sensibles aux dommages oxydatifs, ce qui favorise l'apoptose (197), et donc l'altération de la synthèse et de la sécrétion d'insuline.

De même, dans un modèle murin d'hémochromatose, l'excès de fer s'accumule spécifiquement dans le pancréas endocrine, entraînant un stress oxydant des cellules β et une diminution de la capacité de sécrétion d'insuline secondaire à l'apoptose des cellules β et à la désensibilisation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose (198). Une autre étude a montré que même à des niveaux " normaux ", le fer exerçait des effets néfastes sur la fonction des cellules β pancréatiques, et que ces effets étaient réversibles avec une restriction alimentaire ou un traitement par chélation du fer (199)

IV. Évaluation et diagnostic biologique de la surcharge en fer :

Une évaluation précise du statut du fer est nécessaire au départ, afin d'évaluer sa pertinence clinique, la nécessité d'un traitement, ainsi que le moment et la surveillance de celui-ci. Différents outils diagnostiques peuvent être utiles pour évaluer différents aspects de la surcharge en fer (tableau 6). Les méthodes de diagnostic peuvent également être distinguées selon qu'il s'agit d'approches directes ou indirectes.

En pratique courante, le diagnostic de surcharge en fer repose principalement sur l'expression clinique, la biologie et l'imagerie.

Tableau 7 : Méthodes d'évaluation de la surcharge en fer en fonction du type d'évaluation

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Caractéristiques cliniques - Signes et symptômes - Complications liées au fer |
| B. Marqueurs sériques - fer sérique - transferrine sérique - saturation de la transferrine - ferritine sérique |
| C. Concentration et distribution du fer dans les tissus -concentration en fer du foie (lic) par : - biopsie du foie - irm quantitative - irm cardiaque - irm d'autres tissus/organes - magnétométrie squid |
| D. Marqueurs de toxicité du fer - fer non lié à la transferrine (ntbi), fer plasmatique labile (lpi) - marqueurs des dommages oxydatifs - fibrose hépatique |
| E. Calculs du bilan d'équilibre du fer - surcharge en fer avec transfusions - excrétion du fer par chélateurs |

2.1. Manifestations cliniques :

Le moment de l'apparition des signes ou des symptômes dépend du taux de surcharge en fer. Dans les maladies graves comme la thalassémie majeure, ils peuvent apparaître dans l'enfance, avec une hyperpigmentation de la peau, des troubles de la croissance, un retard de la puberté, des arythmies cardiaques et l'apparition d'un dysfonctionnement manifeste des organes, notamment une insuffisance cardiaque congestive ou un diabète. Si la surcharge en fer progresse et n'est pas traitée, toutes les caractéristiques cliniques peuvent devenir manifestes, avec cardiopathie, diabète, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, hypogonadisme et cirrhose. Une association claire avec le risque de développer un carcinome hépatocellulaire a été établie, au moins pour les thalassémies(200). Dans les affections acquises nécessitant des transfusions sanguines régulières, en particulier chez les patients atteints de SMD, l'impact de la surcharge en fer est moins clairement établi, mais semble plus enclin chez les patients à faible risque où les complications non liées à la leucémie sont les principales causes de décès (201).

2.2. Marqueurs sériques :

La ferritine sérique est le paramètre le plus largement utilisé et le moins coûteux pour évaluer le statut en fer. Il existe une corrélation positive entre la concentration de ferritine sérique et les réserves en fer (42), mais des conditions indépendantes peuvent faussement élever les niveaux de ferritine (cancer, hépatite, inflammation, hémolyse, carence en vitamine C). En outre, la précision diminue lorsque les valeurs de ferritine sont élevées et la corrélation peut avoir des pentes différentes selon les conditions hématologiques, comme dans le cas de la thalassémie intermédiaire où les valeurs de ferritine sérique sous-estiment considérablement la surcharge en fer (202). Il est donc recommandé de procéder à des évaluations en série.

Selon les critères de l'International Society of Blood transfusion (ISBT) : l'hémochromatose post-transfusionnelle est définie par un taux de ferritine supérieure ou égale à 1000 ng/mL, à l'exclusion des autres causes d'hyperferritinémie (203).

Le coefficient de saturation de transferrine est un autre paramètre très important dans le diagnostic de surcharge en fer. La saturation en transferrine est généralement extrêmement élevée chez les patients régulièrement transfusés et son niveau peut suggérer le site

d'accumulation du fer (la surcharge en fer réticulo-endothéliale seule est associée à une saturation en transferrine normale, tandis que la surcharge en fer parenchymateuse entraîne une valeur de CTS élevée) (voir chapitre : exploration métabolisme du fer).

2.3. Marqueurs de toxicité du fer :

Une valeur élevée de coefficient de saturation de la transferrine et d'autres marqueurs peuvent être utiles dans l'évaluation de la toxicité du fer. Lorsque la transferrine sérique est presque entièrement saturée (plus de 70 %), une fraction toxique du fer plasmatique apparaît. Celle-ci est appelée fer plasmatique non lié à la transferrine (NTBI) ou labile (LPI) (121,204).

Le NTBI favorise la formation de radicaux libres hydroxylés et la peroxydation des lipides membranaires. Il représente probablement la fraction de fer directement impliquée dans la toxicité tissulaire induite par le fer et est lié au pool de fer labile intracellulaire (LIP).

Des résultats préliminaires, ont montré une corrélation positive entre la présence de NTBI sérique chez les patients thalassémiques avec surcharge en fer transfusionnelle et un risque accru de cardiopathie sidérotique. Cependant, ces évaluations sont limitées à quelques laboratoires et les corrélations cliniques sont jusqu'à présent limitées (205).

La toxicité ferreuse peut être évaluée en examinant également les niveaux de produits de peroxydation lipidique comme le malondialdéhyde, et les antioxydants physiologiques comme les vitamines E, A et C. La signification clinique de ces changements et les avantages d'une supplémentation en antioxydants n'ont pas été entièrement explorés par des études contrôlées.

2.4. Biopsie hépatique :

Le foie contient la plupart des réserves de fer de l'organisme (70-80%) et constitue le principal carrefour du trafic du fer (stockage à partir de l'absorption intestinale et du catabolisme des globules rouges, chélation par les médicaments chélateurs du fer, excrétion par la bile). Lorsqu'une biopsie du foie est pratiquée, l'histologie peut fournir une évaluation semi-quantitative de la surcharge en fer et de sa distribution, du degré de fibrose ou de cirrhose.

La concentration en fer du foie (CHF), déterminée chimiquement après une biopsie du foie, a été jusqu'à récemment le Gold Standard et a été largement utilisée dans les études prospectives

sur les chélateurs du fer (206). Elle est bien corrélée aux réserves totales de fer de l'organisme dans la thalassémie et l'hémochromatose.

Un niveau élevé de concentration en fer permet de prédire une maladie cardiaque et un décès précoce chez les patients atteints de thalassémie. Les progrès récents des techniques non invasives d'évaluation de la surcharge en fer (207) et de la fibrose hépatique ont considérablement réduit les indications de la biopsie hépatique en cas de surcharge en fer.

2.5. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

La concentration en fer est indirectement évaluée par l'effet de la ferritine et du fer de l'hémosidérine qui raccourcissent les temps de relaxation des protons, diminuent l'intensité du signal et assombrissent les tissus (210).

En effet, L'utilisation de l'IRM pour estimer le fer tissulaire a été conçue au début des années 1980, mais n'est devenue pratique que lorsque la technologie de l'IRM est arrivée à maturité 20 ans plus tard. Le concept général est simple (211). Les appareils d'IRM peuvent générer des images à différents temps d'observation ou "échos" pour faire varier le contraste entre les différents organes. Tous les organes s'assombrissent avec l'augmentation du temps d'écho, mais ceux qui contiennent du fer s'assombrissent plus rapidement (figure 12). Le $T2^*$ représente le temps d'écho nécessaire pour qu'un tissu devienne deux fois plus foncé. Il peut être considéré comme une demi-vie, les petites valeurs représentant une perte de signal rapide. Alternativement, l'assombrissement de l'image peut être exprimé par $R2^*$, sa vitesse d'assombrissement. Certains chercheurs préfèrent rapporter les valeurs $R2^*$ plutôt que les valeurs $T2^*$, car $R2^*$ est directement proportionnel à la concentration en fer (212). Cependant, les valeurs $R2^*$ correspondent simplement à $1000/T2^*$ et vice versa, ce qui permet de convertir facilement une représentation en une autre.

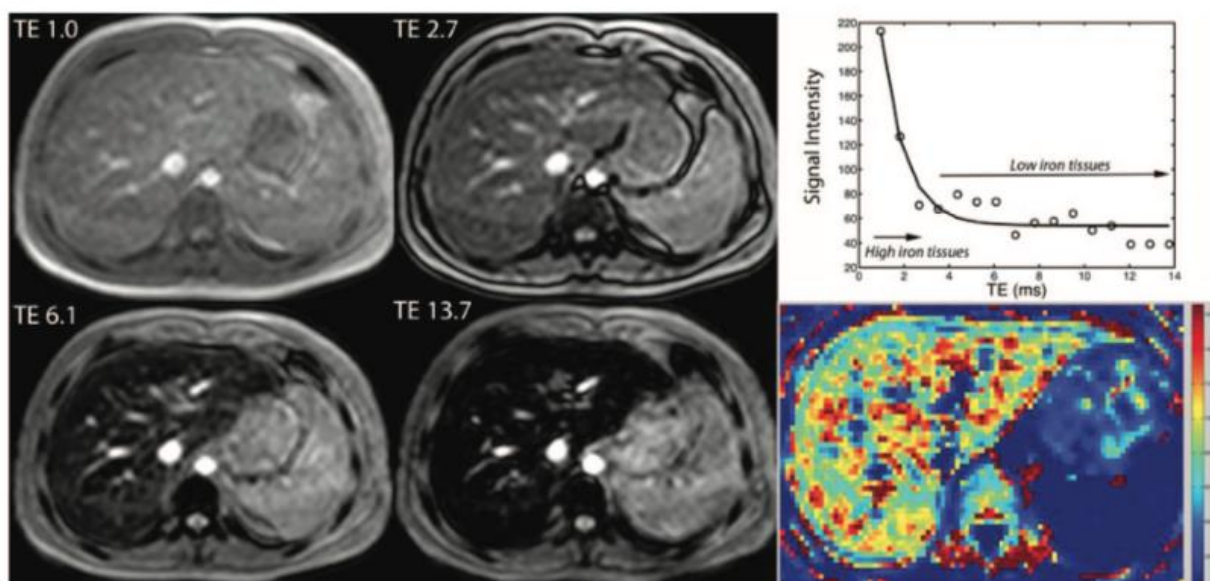


Figure 13 : IRM hépatique.

(Gauche) Les cercles ouverts représentent l'intensité du signal hépatique et la ligne continue reflète l'ajustement $R2^*$ à différents temps d'écho (TE). (Droite) Carte générée par le calcul des valeurs $R2^*$ pour chaque voxel de l'image, la concentration en fer du foie représente la valeur $R2^*$ moyenne du foie mise à l'échelle par une équation linéaire

Si des méthodes spécifiques dans des conditions strictes sont appliquées, l'IRM peut avoir une faible variabilité, une bonne transférabilité (213), une reproductibilité inter-scan (34, 35) et la capacité d'évaluer la surcharge en fer dans divers organes. L'évaluation par IRM de la surcharge en fer du foie est largement validée, et s'est avérée bien corrélée avec les valeurs de concentration du fer en foie mesurées chimiquement dans de nombreuses études (214). Cependant, les méthodes restent nombreuses et non standardisées, principalement parce que plusieurs paramètres techniques sont capables d'influencer le niveau de précision : intensité du champ magnétique, séquences d'imagerie (temps d'écho (TE), temps de répétition), type de temps de relaxation des protons étudié ($T2$ ou $R2,1/T2, T2^*$, rapport d'intensité du signal foie/muscle), méthode mathématique utilisée pour analyser la courbe de relaxation (215).

2.6. IRM cardiaque :

Comme la principale cause de décès dans les cas de surcharge en fer sévère est l'insuffisance cardiaque, une évaluation cardiaque abordable est extrêmement utile pour la gestion clinique (119). Dans le passé, de nombreuses limitations ont rendu difficile la réalisation de cet objectif : la distribution inégale du fer dans le cœur, sa concentration relativement faible (10 fois plus faible que dans le foie), les artefacts du flux sanguin et de mouvement et la possibilité limitée de valider les mesures IRM par rapport à des échantillons de tissus. Néanmoins, l'IRM cardiaque (T2* myocardique) est aujourd'hui capable d'évaluer avec précision l'ampleur de la surcharge en fer cardiaque. Une étude rétrospective sur des patients thalassémiques sous traitement par déféroxamine (DFO) a trouvé une corrélation significative entre le T2* myocardique et la fonction ventriculaire gauche. De nombreux patients avec un T2* inférieur à 20 ms présentaient un dysfonctionnement ventriculaire. Le T2* cardiaque n'était pas corrélé avec la valeur de la ferritine sérique et la concentration du fer en foie. Ceci n'est vrai que chez les patients sous chélation à long terme, mais a conduit à la découverte importante que la charge en fer et la clairance du fer suivent des schémas différents dans le foie et le cœur (216). Jusqu'à présent, les données sur le fer cardiaque dans des pathologies autres que la thalassémie, comme les SMD, sont limitées et contradictoires. Comme la surcharge en fer cardiaque apparaît tardivement chez les patients thalassémiques sous transfusion et chélation régulières (217), une évaluation par IRM n'est pas nécessaire avant l'âge de 6-8 ans, où elle nécessite une anesthésie.

2.7. La méthode SQUID :

La magnéto-métrie par dispositif d'interférence quantique supraconducteur (SQUID) est potentiellement la méthode non invasive la plus précise pour l'estimation quantitative de la concentration du fer en foie. La réponse paramagnétique particulière du fer dans la ferritine et l'hémosidérine dans un champ magnétique constant est détectée par un SQUID très sensible. Le système a été validé avec la concentration du fer en foie mesurée chimiquement, démontrant une linéarité directe jusqu'à 12 mg/g de poids sec (208). Il a été appliqué à l'évaluation de l'efficacité à long terme des chélateurs du fer (209) et à la relation entre la ferritine sérique et la concentration du fer en foie. La disponibilité est cependant faible, avec seulement de rares systèmes en service dans le monde. Les recherches actuelles sur les susceptomètres à

température ambiante pourraient rendre ces instruments précis moins coûteux et plus largement disponibles.

Tableau 8 : Avantages et inconvénients des principales analyses concernant la surcharge en fer (218)

| Analyse | Avantages | Inconvénients |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosage de la ferritine sérique | <ul style="list-style-type: none"> • Non invasif • Largement disponible • Utile pour le suivi | <ul style="list-style-type: none"> • Les valeurs de la mesure sont modifiées par l'inflammation, l'infection et la carence en acide ascorbique • Valeur ne correspondant pas au fer total contenu dans l'organisme. |
| Biopsie hépatique | <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation histologique du foie • Corrélation étroite avec les niveaux du fer dans l'organisme • Gold standard • De hautes concentrations de fer sont annonciatrices de maladies cardiaques, de complications endocriniennes et du décès | <ul style="list-style-type: none"> • Test invasif • Utilisation limitée en raison des risques • La taille de l'échantillon a un impact sur la précision • Des erreurs d'échantillonnage sont dus à la fibrose et à la répartition inégale du fer |
| IRM hépatique | <ul style="list-style-type: none"> • Non invasif • Bonne corrélation avec les valeurs de concentration du fer en foie | <ul style="list-style-type: none"> • Couteux • Méthode non standardisée <p>Plusieurs paramètres techniques peuvent influencer le niveau de précision (intensité du champ magnétique, séquences d'imagerie temps d'écho (TE), temps de répétition)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une cardiopathie peut être présente même si la concentration hépatique en fer est faible |
| IRM cardiaque | <ul style="list-style-type: none"> • Non invasif • Bonne corrélation avec le risque de maladies cardiaques | <ul style="list-style-type: none"> • Couteux |
| Méthode SQUID | <ul style="list-style-type: none"> • Non invasive • Précise | <ul style="list-style-type: none"> • Non disponible • Couteuse |

2.8. Calculs du bilan du fer :

- Surcharge en fer transfusionnelle :

Sachant que chaque gramme d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer, la quantité précise de fer transfusionnel peut être facilement et précisément estimée. En fonction des données fournies par la banque du sang (poids, volume, hématocrite ou hémoglobine totale), des calculs simples peuvent être appliqués (tableau 9). Les affections transfusion-dépendantes telles que les aplasies ou les thalassémies sévères ont une consommation de 100-200 ml/kg/an de globules rouges, ce qui correspond à 0,32-0,64 mg/kg/jour. Les différences entre les patients peuvent être significatives (variant de 0,15 à 0,80 mg/kg/jour), en fonction de l'affection sous-jacente, du schéma transfusionnel, du statut de la rate et de la présence d'une immunisation contre les globules rouges. Chez les patients dépendants des transfusions, l'enregistrement précis du fer transfusé doit faire partie d'une surveillance de haute qualité et est pertinent pour une chélation efficace du fer (100).

Tableau 9 : Calculs des bilans du fer

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a. Fer transfusé (mg) <ul style="list-style-type: none">○ Poids (grammes) x hématocrite (rapport) x 1,16○ Volume (mL) x 1,056 x hématocrite (rapport) x 1,16○ Hémoglobine (grammes totaux) x 3,4 |
| b. Fer retiré par phlébotomie (mg) <ul style="list-style-type: none">○ Hb du patient (g%) x sang prélevé (mL) x 0,034 |
| c. Réserves totales de fer dans l'organisme (mg/kg) <ul style="list-style-type: none">○ Concentration de fer dans le foie (mg/kg de poids sec x 10,6) |

V. Traitement

1. - La nécessité d'une chélation du fer sûre et efficace

Un excès de 100 unités de sang équivaut à 20-25 g de fer. Alors que la surcharge en fer due à une absorption excessive de fer peut être traitée par phlébotomie, la surcharge en fer transfusionnelle résulte généralement de conditions associées à l'anémie, ce qui exclut cette option.

Le traitement par chélation du fer, défini comme l'élimination de l'excès de fer à l'aide de molécules liant le fer, est la seule option thérapeutique existante à ce jour utilisée dans la gestion d'hémochromatose post-transfusionnelle.

2. - Les principes du traitement par chélation du fer :

Le traitement par chélation du fer vise deux objectifs dans la gestion de l'excès de fer :

- L'obtention d'un bilan de fer correct et donc l'élimination de l'excès de fer corporel,
- La détoxification de l'excès de fer jusqu'à ce que l'objectif principal soit atteint.

2.1. L'obtention d'un bilan de fer correct et de concentrations tissulaires en fer sûres :

Dans les anémies dépendantes des transfusions, on estime qu'un chélateur du fer doit induire une excrétion quotidienne de fer de 0,25 à 0,4 mg/kg pour empêcher l'accumulation de fer.

Chez les patients thalassémiques non splénectomisés, une excrétion de fer légèrement supérieure sera potentiellement nécessaire car leurs besoins transfusionnels sont multipliés par trois, à cela s'ajoute l'absorption par l'intestin, qui représente 1 à 4 mg/jour supplémentaires, qui peuvent être multipliés par plusieurs en cas d'érythropoïèse inefficace. Ainsi, une cible supérieure à 0,4mg/kg/jour chez les patients splénectomisés et typiquement autour de 0,5mg/kg/jour chez les patients avec une rate intacte peut être une estimation plus réaliste de l'excrétion de fer requise qui doit être induite par les chélateurs.

Idéalement, il faudrait parvenir à une normalisation de tout le fer tissulaire, car toute concentration excessive de fer tissulaire peut être nuisible. Cet objectif peut être atteint en faisant correspondre le taux d'apport en fer provenant de la transfusion avec l'excrétion du fer à l'aide de chélateurs, mais en pratique la chélation du fer est limitée par la faible efficacité de la chélation et par une toxicité accrue à de faibles niveaux de surcharge en fer (220). Par exemple, si le DFO était efficace à 100% (c'est-à-dire que 100% du médicament administré était excrété lié au fer), alors 6mg/kg par jour seraient suffisants. Cependant, la dose généralement utilisée est de 40 à 60 mg/kg par jour, ce qui ne lui confère qu'une efficacité de 10 %.

En principe, l'efficacité des chélateurs du fer peut diminuer à mesure que la surcharge en fer est réduite, ce qui nécessite des changements de dose (parfois à des niveaux toxiques) pour atteindre un bilan de fer négatif.

2.2. Minimisation des dommages causés par les radicaux libres induits par le fer

Tout chélateur putatif doit rendre le fer indisponible pour participer aux réactions générant les radicaux libres, qu'il soit présent sous forme de Fe (II), Fe (III) ou de complexes plus importants. Lorsque le fer est coordonné par un chélateur, selon la stabilité de cette réaction et selon la mesure dans laquelle les électrons libres de l'atome de fer sont protégés, le fer peut encore avoir la possibilité de participer à des réactions produisant des radicaux libres. Par exemple, l'EDTA qui ne coordonne qu'un électron libre ne diminue pas la réactivité des sels de fer dans la réaction de Fenton et peut même catalyser de telles réactions (221). Inversement, le DFO qui entoure plus complètement le fer est un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique (222).

Ainsi, si les chélateurs du fer utilisés en clinique dans le traitement de l'excès de fer doivent produire un bilan négatif du fer, ils doivent aussi idéalement diminuer la propension du fer à participer à des réactions produisant des radicaux libres. Ainsi, même si l'élimination de l'excès de fer chez les patients présentant une surcharge en fer peut prendre un temps considérable, un chélateur bien conçu devrait idéalement diminuer les dommages causés par le fer avant et pendant son élimination.

2.3. Prévention de l'absorption du fer non lié à la transferrine (NTBI) :

Dans le cadre d'une surcharge en fer progressive, on note une saturation croissante de la transferrine, et lorsque celle-ci dépasse 75%, on assiste à l'apparition progressive du NTBI.

Les chélateurs doivent empêcher l'absorption du NTBI par les cellules parenchymateuses, car le schéma anormal de distribution du fer secondaire à la surcharge en fer y est directement corrélé (223). Une protection de 24 heures contre la captation du NTBI est une propriété souhaitable et une cible importante pour la thérapie par chélation

3. Chélateurs du fer disponibles :

3.1. Déforaxamine :

Le DFO appartient au groupe des hydroxamates et possède une affinité et une sélectivité élevées pour le fer(III). Il forme des complexes avec le fer(III) sans changement de la charge nette lors de la liaison, ce qui est idéal pour la chélation clinique du fer.

Il est hautement sélectif pour le fer(III) avec une constante de stabilité pour ce dernier de 1030. C'est également un ligand hexadentate (figure 13), il aura donc tendance à piéger efficacement le fer à de faibles concentrations de chélateur (comme le montre son pM élevé) (Tableau 10).

Le complexe fer-chélate ferrioxamine (FO) sera relativement stable par rapport aux ligands bidentés, ce qui limite le potentiel de redistribution du fer (224).

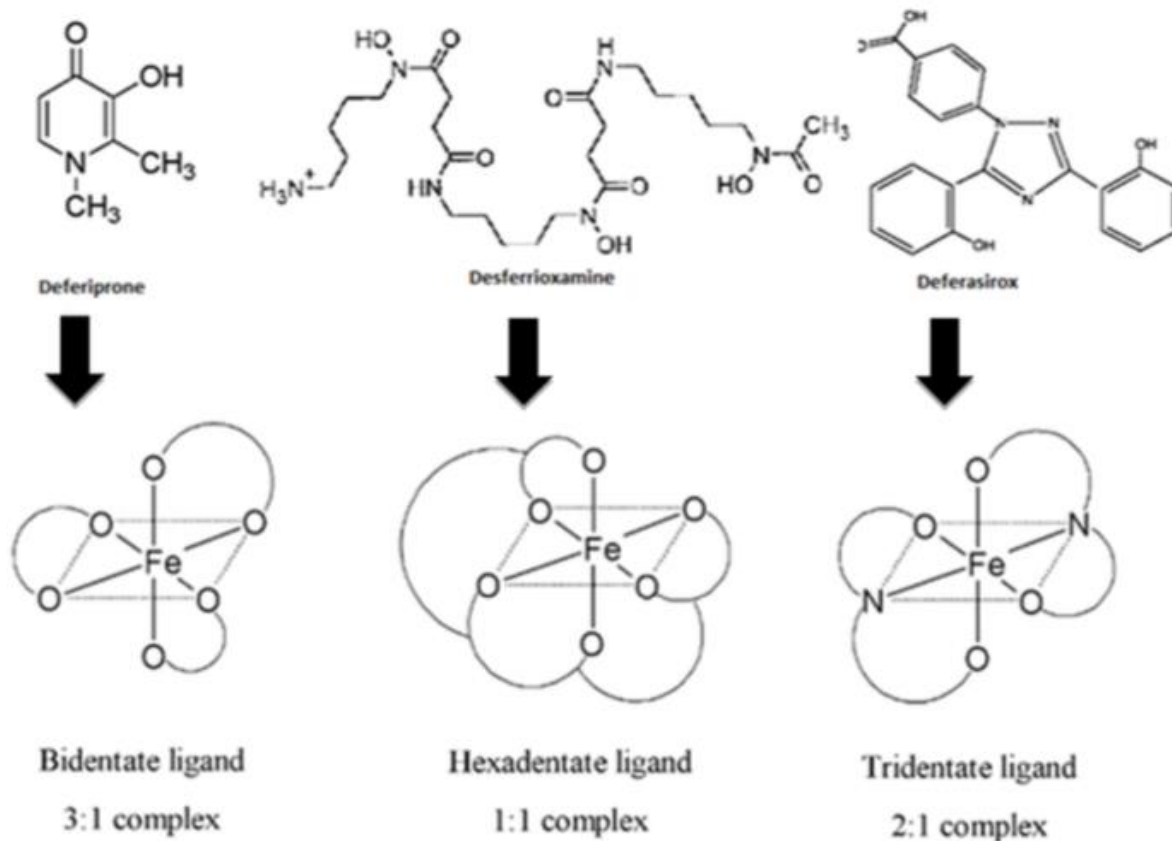


Figure 14 : Illustration des trois chélateurs du fer disponibles et de leur denticité.

Le DFO a une faible lipophilie lorsqu'il est complexé avec du fer, cette forme ne pénètre pas facilement les membranes cellulaires et est donc moins susceptible de redistribuer le fer dans l'organisme. Ainsi, l'absorption du DFO est lente dans les cellules, ce qui a été démontré dans des cellules telles que la lignée cellulaire K562 in vitro, où des concentrations proches de celles observées à l'extérieur des cellules ne sont pas observées avant environ 4 heures.

Les hydroxamates présentent plusieurs inconvénients. Ils ne sont pas très résistants à la dégradation gastro-intestinale lorsqu'ils sont absorbés par voie orale, ce qui limite leur activité orale. De plus, comme mentionné précédemment, le poids moléculaire élevé du DFO et sa charge positive contribuent à réduire sa biodisponibilité par voie orale (225).

D'autres inconvénients du DFO sont qu'il a une demi-vie plasmatique très courte (5-10 minutes) et qu'il favorise la croissance de *Yersinia enterocolitica* in vivo. Le fait qu'il soit rapidement métabolisé et excrété est clairement un inconvénient, car le DFO doit être administré par

perfusion s.c. ou i.v. continue. Cependant, l'efficacité à long terme du DFO est bien établie.

Il a été démontré qu'il prolonge l'espérance de vie et, bien qu'il soit administré quotidiennement pendant de nombreuses années, si les doses sont maintenues en dessous de 50mg/kg, le DFO est remarquablement bien toléré avec des effets secondaires limités (226).

La grande majorité de la toxicité observée par le DFO est liée à la dose ; ainsi, les effets sur la croissance du squelette et la toxicité audiométrique et rétinopathique sont plus probables à des doses plus élevées. Les présentations cliniques de la toxicité oculaire comprennent des troubles de la vision nocturne ou des couleurs ou une diminution de l'acuité visuelle, en particulier lors de perfusions continues de 24 heures. Ces complications n'étaient pas rares dans les premières études de phase qui utilisaient des doses de DFO de 100 mg/kg/jour, mais elles sont rares aujourd'hui car des doses nettement plus faibles sont généralement utilisées dans la pratique clinique (227).

L'ototoxicité liée au médicament est généralement une neurosensorielle symétrique à haute fréquence (228). Certaines complications, telles que des effets neurotoxiques, surviennent lorsque les taux de fer sont bas et que l'on continue à administrer du DFO, et des comas ont même été décrits.

Chez les enfants : des doses supérieures à 40 mg/kg ont été associées à un risque accru de troubles de la croissance et de modifications du squelette. Un retard de croissance a été noté lorsque le DFO a été commencé avant l'âge de 3 ans ou à des doses plus élevées. Un tronc court peut apparaître en raison de changements métaphysaires dans la colonne vertébrale, et une image de type rachis et un genu valgum peuvent également apparaître (228). D'autres réactions, telles que l'irritation cutanée, les allergies et les infections par *Yersinia enterocolitica*, sont moins clairement liées à la dose.

3.2. Déferiprone (DFP) :

Le DFP appartient au groupe des hydroxypyridinones, initialement conçu par Hider et ses collègues, et est un chélateur bidenté du fer (3:1).

En raison de son faible poids moléculaire et de sa nature non chargée dans des conditions physiologiques, à la fois comme ligand libre et lorsqu'il est complexé avec du fer, il possède les propriétés souhaitables d'une absorption orale rapide et d'une biodistribution ultérieure.

Le DFP est moins hydrophile que le DFO, avec environ un tiers de son poids moléculaire, mais il n'est pas encore vraiment lipophile, étant environ 5 fois plus soluble dans l'eau que dans les lipides (229).

Dans une étude le DFP a été sélectionné, d'abord chez 3 patients atteints de myélodysplasie, puis chez des patients atteints de thalassémie majeure. Une première évaluation à court terme chez des patients précédemment mal chélatés a montré que le DFP peut augmenter l'excrétion urinaire du fer à des niveaux suffisants dans certains cas pour induire une réduction de la ferritine sérique et un bilan de fer négatif à des doses comprises entre 75 et 100mg/kg/jour.

Dans une autre étude portant sur des patients précédemment mal chélatés, une dose de 75mg/kg/jour a entraîné une excrétion de fer en corrélation avec la réduction de la ferritine sérique ainsi qu'avec l'excrétion urinaire de fer induite par le DFO. De plus, le DFP s'est avéré supérieur au DFO chez les patients atteints de thalassémie majeure dans la prévention des événements cardiaques (230) et la réduction de la surcharge en fer cardiaque évaluée par IRM T2* (231) et a donc établi son rôle dans la thérapie de chélation du fer.

Lors de l'évaluation de la valeur du DFP pour un usage clinique, l'efficacité rapportée doit être mise en balance avec les effets indésirables rapportés. Une toxicité liée à la moelle osseuse a été signalée dans des études cliniques, les taux d'agranulocytose chez les sujets prenant les médicaments étant estimés à environ 3 à 4 %, et une légère neutropénie chez un autre 4 %. La neutropénie peut durer de 7 à 127 jours ; la réintroduction du médicament induit une réduction rapide des neutrophiles et est contre-indiquée (232). L'arthropathie, qui touche le plus souvent les genoux, peut être plus fréquente avec des niveaux élevés de surcharge en fer, ce qui pourrait suggérer un effet du complexe ferrique (233). La fréquence de l'arthropathie augmente avec le

temps, passant de 6 % à 1 an à 13 % à 4 ans. Ce phénomène nécessite souvent l'arrêt du traitement et disparaît généralement dès que le traitement est interrompu. Les autres effets secondaires comprennent des nausées chez 8 % des sujets prenant les doses cliniques actuelles, une fluctuation des tests de la fonction hépatique (transaminases) chez 44 % et une légère carence en zinc chez 14 %. L'effet de la dose sur la tolérance n'a pas été étudié systématiquement. Tous les patients traités par DFP doivent subir des analyses sanguines hebdomadaires en raison du risque d'agranulocytose.

3.3. Deferasirox :

Le DFX a pour formule chimique acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-1,2,4-triazol-1-yl]benzoïque et son poids moléculaire est de 373 (tableau 8). La structure tridentée fait que le chélateur se lie au fer(III) dans un ratio 2:1. Le DFX est lipophile mais se lie fortement aux protéines dans le plasma. Malgré la liaison protéique, on observe une bonne pénétration tissulaire avec une mobilisation plus rapide du fer tissulaire que le DFO (234). La mobilisation du fer myocytaire semble efficace et a été confirmée dans des études sur des gerbilles surchargées en fer (235).

Les effets indésirables du DFX les plus fréquents sont généralement des événements gastro-intestinaux légers à modérés, tels que des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, des diarrhées et de la constipation, survenant chez environ 15 % des patients atteints de thalassémie, et un peu plus chez les patients plus âgés atteints de myélodysplasie. Des éruptions cutanées apparaissent précocement chez environ 10 % des patients (236). D'autres effets indésirables ont été observés, notamment une légère augmentation dose-dépendante de la créatinine sérique, survenant dans les quelques semaines suivant le début ou l'augmentation du traitement. Ces augmentations n'étaient généralement pas progressives et s'inversaient ou se stabilisaient lorsque les doses étaient ajustées. Des cas occasionnels d'insuffisance rénale ont été rapportés (237). Il est important de surveiller la créatinine sérique et de diminuer ou d'interrompre la dose si l'augmentation de la créatinine est supérieure à 30 % ou si la créatinine dépasse la plage normale. Le non-respect de cette consigne peut entraîner des lésions rénales, et une surveillance régulière des protéines urinaires est donc recommandée (238). Des modifications des enzymes hépatiques, jugées comme étant liées à l'utilisation de

DFX. Une amélioration ou une stabilisation de la pathologie hépatique chez les patients atteints de β thalassémie recevant du DFX pendant au moins 3 ans a été notée (236) Aucune agranulocytose clairement liée au médicament n'a été observée dans les essais cliniques. Chez les patients pédiatriques, la croissance et le développement sont normaux.

Tableau 10 : Propriétés, pharmacocinétique et métabolisme des chélateurs du fer disponibles.

| Molécule | La desferrioxamine (DFO) | Déférasirox (DFX) | Déferiprone (DFP) |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Poids moléculaire | 561 | 373 | 139 |
| Chélateur : fixation du fer | 1:1 | 2 :1 | 3 :1 |
| pM | 26.6 | 22.5 | 20.5 |
| Voie d'administration | S.C., I.V., I.M. | Per os | Per os |
| Excrétion | Urinaire et fécal | Fécal | Urinaire |
| Métabolisme | Intrahépatique en métabolite B. | >90% éliminés dans les fèces, 60% non métabolisés. Métabolisme principalement dans le foie en glucuronides. Le métabolisme oxydatif par le cytochrome P450 représente < 10 % . | Le glucuronide formé dans le foie ne fixe pas le fer. |
| Dose mg/kg/jour | 30-60 5-7 x/semaine | 20-40 une fois par jour | 75-100 en 3 doses séparées |
| Demi-vie | 20-30 minutes | 12-16 heures | 3-4 heures |
| Efficacité de la chélation (%) (% du médicament excrété lié au fer) | 13 | 27 | 7 |
| Effet sur la réduction du fer dans le foie | +++ | +++ | De - à +++++ |
| Effet sur la diminution du fer cardiaque | >40 mg/kg et utilisation i.v. | 30-40 mg/kg | 75-100 mg/kg |
| Observance thérapeutique | - | + | ++ |

- **-Excrétion du fer par chélateurs :**

L'excrétion du fer induite par les chélateurs est la somme des fractions urinaires et fécales. Pour la déféroxamine, l'excrétion urinaire de fer représente environ 50% de l'excrétion totale, pour la déféripone 80-98% et pour le déférasirox moins de 5%. L'évaluation de l'excrétion fécale du fer est laborieuse et limitée aux essais de bilan ferrique. L'excrétion urinaire du fer de 24 heures après la déféroxamine ou la déféripone peut être utile en pratique clinique pour surveiller l'efficacité de la chélation du fer. L'excrétion urinaire de fer ne dépend qu'en partie de la dose du médicament et du degré de surcharge en fer. Pour la déféroxamine, la voie d'administration et le délai d'administration, le degré d'expansion érythropoïétique, le statut d'ascorbate et la maladie hépatique influencent la réponse, avec des variations individuelles importantes dans la fraction d'excrétion fécale du fer. Pour la déféripone, l'efficacité de la glucuronidation semble dépendre presque uniquement de l'UGT1A6, en particulier dans le foie. Les variations génétiques et les différences dans l'expression des variants d'épissage représentent une source potentielle de variation du métabolisme de la déféripone (219).

- **- Effets secondaires de la chélation du fer :**

La plupart des effets secondaires de la chélation du fer sont dus à la soustraction du fer des voies physiologiques qui en dépendent. L'âge, des doses élevées de chélateur et un faible niveau de surcharge en fer sont les principaux facteurs de risque, tandis que certains effets secondaires sont caractéristiques de chaque médicament (tableau 9). Pour détecter la toxicité précoce de la chélation du fer et minimiser ses conséquences, un programme de surveillance étroite doit être adapté à chaque patient. Cela peut inclure : une évaluation auxologique (poids, graisse corporelle, taille debout et assise, stades pubertaires, évaluation radiologique de l'âge des os et des principales métaphyses), une ostéodensitométrie, des tests de la fonction hépatique, un examen ophtalmologique, une audiométrie, du zinc plasmatique, une évaluation rhumatologique sont recommandés.

Tableau 11 : Comparaison des effets secondaires des différents chélateurs du fer.

| Effets indésirables | Deferoxamine | Déferiprone | Déferasirox |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Effets secondaires locaux | Oui | Non | Non |
| Troubles gastro-intestinaux | Rare | Oui | Oui |
| Éruptions cutanées | Non | Non | Oui |
| Interruption de la croissance | Oui | Non | Non |
| Troubles osseux | Oui | Non | Non |
| Ostéoporose | Oui | Non | Non |
| Perturbation enzymatique | Non | Oui | Oui |
| Infection a yersinia | Oui | ? | Non |
| Arthropathie | Rare | Oui | Non |
| Affections oculaires | Oui | Non | Non |
| Opacité vitreuse | Rare | Non | Rare |
| Perte d'audition | Oui | Non | Non |
| Toxicité rénale | A fortes dose | Non | Oui |
| Prise de poids | Non | Oui | Non |
| Agranulocytose | Non | Oui | Non |
| Neutropénie | Rare | Oui | Rare |

- **Nouvelles approches du traitement :**

La disponibilité de plus d'un médicament a stimulé la recherche des avantages d'une thérapie combinée. Certaines données in vitro ont suggéré le potentiel d'un effet additif et même synergique. Ces effets ont été démontrés in vivo.

Dans un essai randomisé mené chez des patients atteints de thalassémie, les résultats du traitement combiné étaient supérieurs à ceux du DFO seul en ce qui concerne l'élimination du fer myocardique et l'amélioration de la fonction cardiaque et endothéliale. D'autres études ont confirmé ces résultats. De nombreux articles indépendants sur l'inversion de l'insuffisance cardiaque par le traitement combiné sont disponibles, même si la plupart sont des rapports de cas uniques ou de petites séries. Une seule étude non contrôlée suggère que la thérapie combinée peut inverser les complications endocrinologiques telles que l'intolérance au glucose chez les patients atteints de thalassémie.

Le terme "association" est actuellement utilisé pour un large éventail de schémas thérapeutiques qu'il convient de distinguer, notamment la prise quotidienne des deux médicaments à pleine dose et simultanément, ou l'alternance des deux médicaments pendant la semaine. Voici une proposition d'approche pour une terminologie commune :

- Monothérapie : un seul chélateur est prescrit et pris pendant plus de trois mois.
- Thérapie alternée : un seul chélateur est pris au cours d'une même journée ; les deux chélateurs sont alternés sur une base hebdomadaire, mensuelle ou trimestrielle (par exemple, DFP cinq jours par semaine et DFO deux jours par semaine).
- Thérapie combinée : prescription de plus d'un chélateur, à prendre le même jour pendant une grande partie de l'année.

Le traitement peut être :

- Séquentiel : en un seul jour, les chélateurs sont pris en séquence ; il n'y a pas de chevauchement important des deux médicaments dans le plasma (par exemple, le DFP trois fois par jour et le DFO la nuit).
- Simultané ou concomitant : au cours d'une même journée, deux chélateurs sont pris en même temps, avec un chevauchement substantiel des deux médicaments dans le plasma.

Un traitement combiné peut être envisagé chaque fois qu'il est nécessaire de rechercher un effet additif ou synergique, par exemple pour faire reculer une maladie cardiaque. Au début d'une cardiopathie clinique, il est important de minimiser la cardiotoxicité, en supprimant le NTBI par un traitement continu.

Enfin, différents types d'association pourraient être envisagés dans un avenir proche, en tenant compte des différentes caractéristiques des chélateurs disponibles.

VI. Prévention :

Sans surveillance périodique des réserves de fer, on ne peut prévenir la surcharge en fer et le risque d'hémochromatose secondaire qui constitue toujours un problème majeur chez les patients sous traitement transfusionnel chronique. Pour répondre à ce problème, la Société espagnole d'hématologie et d'hémothérapie (SEHH) et la Société espagnole de transfusion sanguine (SETS) ont sélectionné plusieurs de leurs membres pour élaborer des "Directives sur l'hémovigilance de la surcharge en fer post-transfusionnelle" (239).

Pour ce faire, la SETS a défini la population candidate à la chélation, quand faut-il commencer à surveiller la surcharge en fer et à quelle fréquence ?

1. Population candidate à la chélation :

Les patients sous transfusion qui répondent aux critères suivants doivent être considérés comme des candidats au traitement par chélation :

- âge supérieur à 2 ans ;
- survie prévue supérieure à 1 an ;
- receveur, en 1 an, de plus de 20 unités de concentré de globules rouges s'il s'agit d'un adulte ou de 10 unités de concentré de globules rouges s'il s'agit d'un enfant ;
- surcharge en fer documentée (taux de ferritine supérieur à 1 000 µg/L lors de deux mesures consécutives ou plus dans les 15 jours, ou concentration de fer dans le foie supérieure à 7 mg de Fe/g de tissu sec, mesurée par biopsie du foie ou par imagerie par résonance magnétique [IRM]).

2. Quand faut-il commencer à surveiller la surcharge en fer ?

Plusieurs recommandations sur la chélation incitent à mesurer les paramètres de base pour évaluer les taux de fer dès le moment du diagnostic, que le patient ait reçu ou non des transfusions. Une recommandation générale incluse dans diverses guidelines, ainsi qu'une observation dans plusieurs études, est que lorsque les patients commencent à être transfusés, l'administration de plus de 20-25 unités de concentré de globules rouges provoque une surcharge en fer²⁵⁻²⁹. Chez les enfants, la limite à partir de laquelle les dépôts de fer doivent être surveillés est plus basse, à 10 unités de culots globulaires (tableau 12) (239).

Tableau 12 : Recommandations pour la surveillance de la surcharge en fer.

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patients à surveiller : Enfants ayant reçu >10 unités de concentré de globules rouges Adultes ayant reçu >20 unités de concentré de globules rouges Patients atteints d'anémie hémolytique chronique (à partir du diagnostic) Syndromes myélodysplasiques (à partir du diagnostic). |
| Fréquence de la surveillance : Ferritine sérique : tous les 3 mois chez les patients transfusés Fer hépatique (IRM) et fer cardiaque (IRM T2*) : une fois par an. |

3. À quelle fréquence faut-il mesurer la surcharge en fer ?

La gestion appropriée de la surcharge en fer nécessite une évaluation régulière du dépôt de fer, en particulier si les patients continuent à recevoir un traitement transfusionnel (tableau 10). En ce qui concerne la fréquence à laquelle cette surveillance doit être effectuée, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- Chez les patients qui sont transfusés régulièrement (tous les mois, voire toutes les 2 ou 3 semaines), la ferritine devrait être mesurée tous les 3 mois¹ ;
- Les dépôts de fer dans le foie (IRM) et le cœur (IRM T2*) devraient être mesurés au

moins une fois par an, si possible. Cette surveillance doit continuer à être effectuée régulièrement si le patient reste sous un régime transfusionnel ;

- Les patients précédemment transfusés, même ceux qui ne le sont plus, doivent continuer à être surveillés régulièrement jusqu'à ce que leur taux de ferritine soit inférieur à 500 µg/L ;
- Les patients atteints de thalassémie intermédiaire ou d'autres types de dysérythropoïèse qui ne sont pas régulièrement transfusés doivent être surveillés à vie.
- Alerte sur le risque d'hémochromatose post-transfusionnelle en fonction des antécédents transfusionnels d'un patient :

Le suivi et l'évaluation des patients recevant des transfusions multiples devraient être une pratique courante dans les services de transfusion afin de détecter la population à risque de surcharge en fer^{5,11,18}. À l'heure actuelle, un système de contrôle et de suivi des patients recevant des transfusions multiples n'a pas été pleinement établi par les services de transfusion (à vérifier). En outre, aucun canal de communication n'a été établi avec les unités de soins pour informer le médecin qui s'occupe du patient.

Afin d'établir un programme d'hémovigilance adéquat et fonctionnel qui alerte les services de transfusion sur le risque d'hémosidérose transfusionnelle, les éléments suivants doivent être pris en compte (Figure 2) :

1. Les systèmes de gestion de l'information des services cliniques

Les services cliniques et les services de transfusion doivent être connectés. Le prescripteur de la transfusion doit connaître, au moment de la prescription, les variables suivantes relatives au patient :

- Les exigences relatives à des composants sanguins spécifiques (patients nécessitant des composants sanguins irradiés, patients séronégatifs pour le cytomégalovirus, phénotypage pour certains antigènes de globules rouges, etc.)
- Antécédents de réactions indésirables ayant pu se produire lors de transfusions précédentes, le cas échéant.
- Nombre de culots globulaires reçus sur une période donnée.

2. Les systèmes de gestion informatique dans les services de transfusion doivent être adaptés afin de :

- Identifier les patients recevant un nombre donné d'unités de concentré de globules rouges au cours d'une période définie (patients adultes plus de 20 unités ou patients pédiatriques plus de 10 unités en 1 an) ;
- Être capable de transmettre ces informations au dossier clinique électronique d'un patient.
- Émettre une alerte au médecin qui s'occupe du patient. Après évaluation du statut du fer, le médecin fera un rapport au service de transfusion en cas d'hémochromatose secondaire.

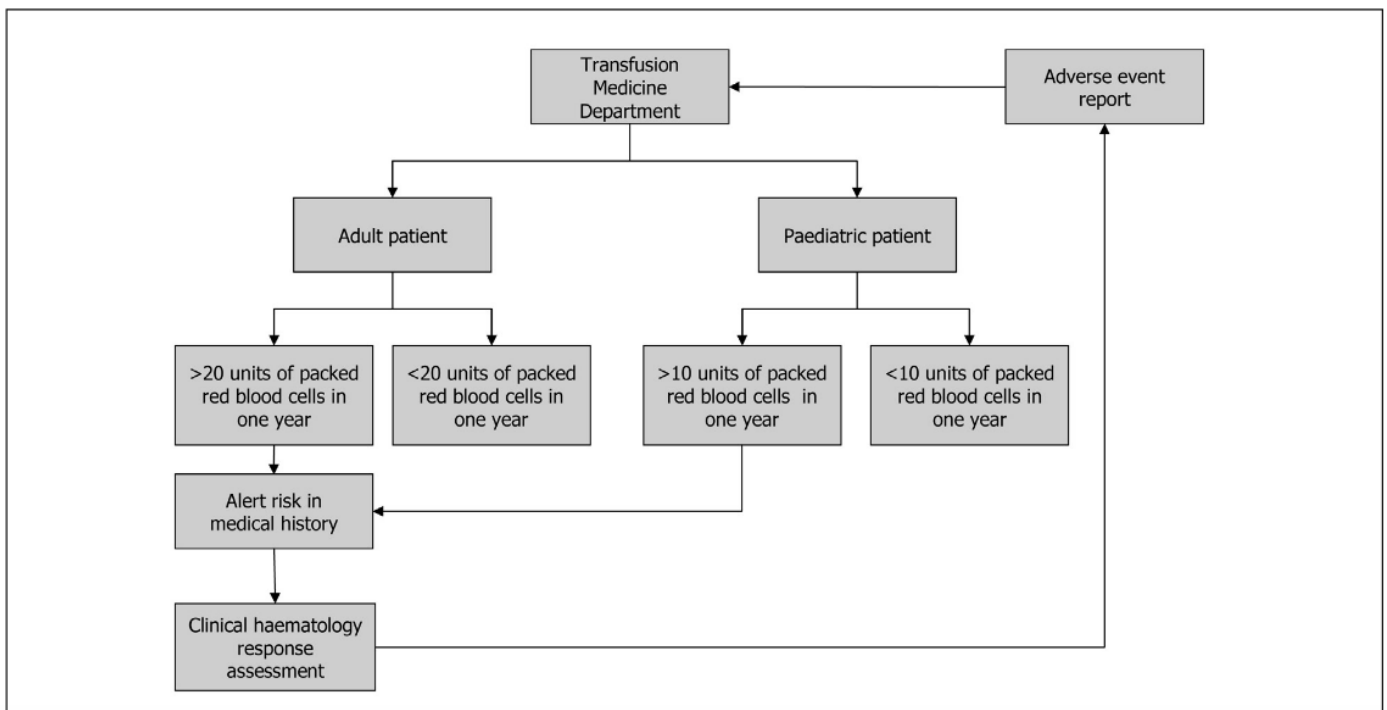


Figure 15 : Algorithme pour alerter les services de transfusion du risque d'hémochromatose transfusionnelle (240).

CONCLUSION

L'hémochromatose post-transfusionnelle est une complication inévitable des programmes transfusionnels à long terme. Il s'agit d'une pathologie bien connue, dont une prise en charge adéquate a montré son intérêt en terme de prévention des complications et de prolongation de la vie. Les nouvelles thérapies de chélation utilisées chez les patients atteints d'hémosidrose nécessitent une évaluation précise de la surcharge en fer pour déterminer la nécessité d'un traitement et pour la surveillance. Les études ont montré que l'IRM est précise pour évaluer la surcharge en fer, tant par les méthodes RIS que par les méthodes relaxométriques. Les techniques de relaxométrie sont particulièrement utiles pour identifier les cas de surcharge en fer les plus élevés dans le foie. L'IRM cardiaque est également importante et devrait être disponible pour les patients polytransfusés afin de permettre un diagnostic précoce et d'évaluer l'impact clinique réel de la surcharge en fer.

Cependant, ces analyses ne sont pas encore largement accessibles, le coût élevé et l'absence d'une méthode standardisée empêchent leur intégration dans les directives cliniques pour la gestion de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Pour ces raisons et malgré ses limites, le dosage de la ferritine reste l'outil de dépistage, de diagnostic et de suivi le plus précieux recommandé chez les patients ayant reçu plus de 20 CGR de sang. Toutefois, le défi actuel est de disposer de méthodes validées, précises, accessibles et reproductibles pour mettre en place un programme d'hémovigilance et une alerte automatisée dès que le seuil transfusionnel de 20 CGR et/ou le seuil de ferritinémie de 1000 ug/l est dépassé. Cela permettrait de mieux détecter l'hémochromatose post-transfusionnelle et ainsi de doubler l'espérance de vie des patients, de contribuer à une prise en charge améliorée et une meilleure qualité de vie.

RESUMES

Résumé

Titre : l'hémochromatose post-transfusionnelle : physiopathologie et prise en charge

Auteur : BOUTBOUQALT Malak

Directeur de thèse : Pr.BELMEKKI Abdelkader

Mots clés : hémochromatose post-transfusionnelle, surcharge en fer, transfusion sanguine, chélation de fer

L'hémochromatose post-transfusionnelle est une complication devenue un enjeu thérapeutique majeur depuis l'augmentation des indications de transfusion au long cours, particulièrement chez les populations pédiatriques thalassémiques et drépanocytaires.

Son évaluation est considérée comme faisant partie des soins standards pour tous les patients transfusés chroniques. Dépassant un seuil transfusionnel, ces patients peuvent rapidement manifester une surcharge martiale post-transfusionnelle cliniquement significative impliquée dans les atteintes multi-organiques à cause de la toxicité tissulaire qu'elle engendre. En effet, lorsque la capacité de stockage de fer est dépassée, il apparaît un fer labile plasmatique très toxique qui s'infiltré préférentiellement dans les structures cardiaques, hépatiques, le pancréas et l'hypophyse, il en résulte des complications majeures qui conditionnent la morbidité et la mortalité des patients et semblent être associées à un mauvais pronostic.

L'objectif de ce travail est de préciser les mécanismes sous-jacents à l'hémochromatose post-transfusionnelle, présenter les moyens d'évaluation quantitatifs et qualitatifs de la surcharge en fer et évaluer les options thérapeutiques disponibles, en insistant sur le volet préventif car si la surveillance des complications infectieuses et des accidents transfusionnels fait clairement partie des missions de l'hémovigilance, l'hémochromatose post-transfusionnelle ne fait pas encore l'objet d'une surveillance aussi systématique.

Summary

Title : secondary hemochromatosis : physiopathology and medical care

Author : BOUTBOUQALT Malak

Thesis director: Pr. BELMEKKI Abdelkader

Key words : secondary hemochromatosis, iron overload, blood transfusion, iron chelation

Secondary hemochromatosis is a complication that has become a major health problem since the increase in indications for long-term transfusion, particularly in pediatric populations suffering from thalassemia and sickle cell disease.

Its evaluation is considered as part of the standard care for all chronically transfused patients. Once a transfusion threshold is exceeded, these patients may rapidly develop clinically significant transfusion-induced iron overload, which is implicated in multi-organ damage because of the tissue toxicity it causes. Indeed, when the iron storage capacity is exceeded, a very toxic plasma labile iron appears which infiltrates preferentially the cardiac, hepatic, pancreatic and pituitary structures, resulting in major complications which condition the morbidity and mortality of the patients and seem to be associated with a poor prognosis.

The aim of this study is to assess the mechanisms underlying secondary hemochromatosis, to present the quantitative and qualitative parameters used to explore iron overload and to evaluate the available therapeutic options, while insisting on the preventive aspect because if the monitoring of infectious complications and transfusion accidents is clearly part of the missions of hemovigilance, secondary hemochromatosis is not yet the object of such a systematic monitoring.

ملخص

العنوان: داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم: الفيزيولوجيا المرضية والرعاية الطبية

الطالبة الباحثة : بوتفالت ملاك

الأستاذ المشرف: الأستاذ الدكتور بالمكي عبد القادر

الكلمات المفتاحية: داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم، زيادة الحديد، نقل الدم، إزالة معدن ثقيل من الحديد

يعد داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم من المضاعفات التي أصبحت مشكلة علاجية رئيسية منذ زيادة مؤشرات نقل الدم على المدى الطويل، خاصة عند الأطفال المصابين بالثلاسيميا ومرض الخلايا المنجلية. كما أن تقييمه يعتبر جزءا من الرعاية المقياسية لجميع مرضى نقل الدم المزمن. وبعد تجاوز عتبة نقل الدم في وقت وجيز، تظهر حمولة زائدة من الحديد عند هؤلاء المرضى، وهي حمولة يمكن ملاحظتها سريريا لأنها هي التي تتسبب في تلف عدة أعضاء كنتيجة لتسمم الأنسجة الذي أحدثته. وفعلا، عندما يتم تجاوز السعة التخزينية للحديد، يظهر حديد بلازما متغير وشديد التسمم، الذي سرعان ما يتسلل بشكل تفضيلي إلى منظومة القلب والكبد والبنكرياس والغدة النخامية، مما يؤدي إلى مضاعفات خطيرة تؤدي بدورها إلى انتشار الحالات المرضية ووفيات المرضى، ويبدو أن هذه المضاعفات مرتبطة بسوء التشخيص.

الهدف من هذا العمل هو تحديد الآليات الكامنة وراء داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم، وتقديم وسائل التقييم الكمي والنوعي للحمولة الزائدة للحديد وبالتالي تقييم الخيارات العلاجية المتاحة، مع التأكيد على الجانب الوقائي، لأنه إذا كان من الواضح أن مراقبة المضاعفات المعدية وحوادث نقل الدم بشكل جلي كجزء من مهام عمليات نقل الدم، فإن داء ترسب الأصبغة الدموية لا يخضع بعد لمثل هذا الرصد المنتظم.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kontoghiorghes GJ. New targeted therapies and diagnostic methods for iron overload diseases. *Front Biosci* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 18];10(1):1–20. Available from: <https://fbscience.com/Scholar/articles/10.2741/S498>
2. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2021 Oct 15];307(4):G397–409. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00348.2013>
3. Ropele S, Langkammer C. Iron quantification with susceptibility: Iron quantification with susceptibility. *NMR Biomed* [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Mar 3];30(4):e3534. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.3534>
4. Vaulont S. Métabolisme du fer. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Sep 18];24(5):5S32–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X1724007X>
5. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Sep 18];26(2–3):115–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946672X12000545>
6. Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Gastroenterol Rev* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 3];4:208–13. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pg.2014.45102>
7. Shimizu T, Lengalova A, Martínek V, Martínková M. Heme: emergent roles of heme in signal transduction, functional regulation and as catalytic centres. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 3];48(24):5624–57. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C9CS00268E>
8. Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an Essential Nutrient from Dietary Proteins, Critically Impacts Diverse Physiological and Pathological Processes. *Nutrients* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2022 Mar 3];6(3):1080–102. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/6/3/1080>
9. Lane D, Bae DH, Merlot A, Sahni S, Richardson D. Duodenal Cytochrome b (DCYTB) in Iron Metabolism: An Update on Function and Regulation. *Nutrients* [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2022 Mar 4];7(4):2274–96. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/4/2274>
10. Cegarra L, Colins A, Gerdtzen ZP, Nuñez MT, Salgado JC. Mathematical modeling of the relocation of the divalent metal transporter DMT1 in the intestinal iron absorption process. Kim J, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2021 Sep 21];14(6):e0218123. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0218123>

11. Nam H, Wang CY, Zhang L, Zhang W, Hojyo S, Fukada T, et al. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: implications for tissue iron uptake in iron-related disorders. *Haematologica* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Jan 22];98(7):1049–57. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2012.072314>
12. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Sep 21];133:55–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584918312838>
13. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab* [Internet]. 2015 Nov [cited 2021 Nov 18];22(5):777–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115004635>
14. Rishi G, Subramaniam VN. Biology of the iron efflux transporter, ferroportin. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2021 Oct 3]. p. 1–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162320300833>
15. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 17 [cited 2021 Oct 3];22(12):6493. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6493>
16. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. :25.
17. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an Intestinal Heme Transporter. *Cell* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Mar 4];122(5):789–801. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867405006446>
18. Sassa S. Why Heme Needs to Be Degraded to Iron, Biliverdin IX_α, and Carbon Monoxide? :7.
19. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Oct 9];168(3):344–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867416317500>
20. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Oct 8];133:46–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584918311602>
21. Lawen A, Lane DJR. Mammalian Iron Homeostasis in Health and Disease: Uptake, Storage, Transport, and Molecular Mechanisms of Action. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2013 Jun 20 [cited 2021 Oct 3];18(18):2473–507. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2011.4271>

22. Mizutani K, Toyoda M, Mikami B. X-ray structures of transferrins and related proteins. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Mar 4];1820(3):203–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416511001863>
23. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Oct 4];10(4):267–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644604033331>
24. Daher R, Karim Z. Iron metabolism: State of the art. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2022 Jan 25];24(3):115–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1246782017300964>
25. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 19]; Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/106/suppl_1/372S/4668570
26. Fillebeen C, Charlebois E, Wagner J, Katsarou A, Mui J, Vali H, et al. Transferrin receptor 1 controls systemic iron homeostasis by fine-tuning hepcidin expression to hepatocellular iron load. *Blood* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2021 Nov 12];133(4):344–55. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/4/344/272783/Transferrin-receptor-1-controls-systemic-iron>
27. Richard C, Verdier F. Transferrin Receptors in Erythropoiesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2021 Oct 8];21(24):9713. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9713>
28. Gammella E, Lomoriello IS, Conte A, Freddi S, Alberghini A, Poli M, et al. Unconventional endocytosis and trafficking of transferrin receptor induced by iron. Bassereau P, editor. *Mol Biol Cell* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Oct 5];32(2):98–108. Available from: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.E20-02-0129>
29. Fu Y, Bruce KE, Wu H, Giedroc DP. The S2 Cu(I) site in CupA from *Streptococcus pneumoniae* is required for cellular copper resistance. *Metallomics* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 1];8(1):61–70. Available from: <https://academic.oup.com/metallomics/article/8/1/61-70/6000648>
30. Aydemir TB, Cousins RJ. The Multiple Faces of the Metal Transporter ZIP14 (SLC39A14). *J Nutr* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jan 22];148(2):174–84. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/148/2/174/4913035>
31. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021

- Oct 28];1820(3):188–202. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416511002674>
32. Trinder D, Baker E. Transferrin receptor 2: a new molecule in iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2021 Oct 8];35(3):292–6. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272502002583>
 33. Chen J, Enns CA. The Cytoplasmic Domain of Transferrin Receptor 2 Dictates Its Stability and Response to Holo-transferrin in Hep3B Cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Oct 9];282(9):6201–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192582052228X>
 34. Goswami T, Andrews NC. Hereditary Hemochromatosis Protein, HFE, Interaction with Transferrin Receptor 2 Suggests a Molecular Mechanism for Mammalian Iron Sensing. *J Biol Chem* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Oct 8];281(39):28494–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819339407>
 35. Montecinos L, Eskew JD, Smith A. What Is Next in This “Age” of Heme-Driven Pathology and Protection by Hemopexin? An Update and Links with Iron. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2019 Sep 24 [cited 2022 Mar 5];12(4):144. Available from:
<https://www.mdpi.com/1424-8247/12/4/144>
 36. Grandchamp Desraux B. *Métabolisme du fer: physiologie et pathologie*. Paris: Bioforma; 2011.
 37. Theil EC. Ferritin: The Protein Nanocage and Iron Biomineral in Health and in Disease. *Inorg Chem* [Internet]. 2013 Nov 4 [cited 2021 Oct 11];52(21):12223–33. Available from:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ic400484n>
 38. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Oct 9];23(3):95–104. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X08000660>
 39. Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *Vet J* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Oct 9];178(2):191–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023307002444>
 40. Huan H, Jiang Q, Wu Y, Qiu X, Lu C, Su C, et al. Structure determination of ferritin from *Dendrorhynchus zhejiangensis*. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Oct 9];531(2):195–202. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X20314583>
 41. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Nov 22];1800(8):760–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416510000851>

42. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Peña-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Tobacco Addiction Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 May 24 [cited 2021 Nov 23];2021(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011817.pub2>
43. Katsarou A. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. :9.
44. Alessia Pagani, Mariateresa Pettinato, Silvia Colucci, Alessandro Dulja, Martina Rauner, Antonella Nai, et al. Hemochromatosis proteins are dispensable for the acute hepcidin response to BMP2. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2021 Nov 12];105(10):e493. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9648>
45. Beaumont C, Delaby C. Recycling Iron in Normal and Pathological States. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Oct 12];46(4):328–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309001012>
46. Ganz T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. *J Innate Immun* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 14];4(5–6):446–53. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/336423>
47. Kim KS, Zhang DL, Kovtunovych G, Ghosh MC, Ollivierre H, Eckhaus MA, et al. Infused wild-type macrophages reside and self-renew in the liver to rescue the hemolysis and anemia of Hmox1-deficient mice. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2021 Oct 14];2(20):2732–43. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/20/2732/16116/Infused-wildtype-macrophages-reside-and-selfrenew>
48. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2021 Nov 4];434(3):365–81. Available from: <https://portlandpress.com/biochemj/article/434/3/365/80077/Regulation-of-cellular-iron-metabolism>
49. Walden WE, Selezneva AI, Dupuy J, Volbeda A, Fontecilla-Camps JC, Theil EC, et al. Structure of Dual Function Iron Regulatory Protein 1 Complexed with Ferritin IRE-RNA. *Science* [Internet]. 2006 Dec 22 [cited 2021 Nov 4];314(5807):1903–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1133116>
50. Vashisht AA, Zumbrennen KB, Huang X, Powers DN, Durazo A, Sun D, et al. Control of Iron Homeostasis by an Iron-Regulated Ubiquitin Ligase. *Science* [Internet]. 2009 Oct 30 [cited 2021 Nov 4];326(5953):718–21. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1176333>
51. Barton JC, Acton RT. Hepcidin, iron, and bacterial infection. In: *Vitamins and Hormones* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Jan 2]. p. 223–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672919300111>

52. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* [Internet]. 2014 Jul [cited 2021 Nov 18];46(7):678–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.2996>
53. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. :11.
54. Li Y, Huang X, Wang J, Huang R, Wan D. Regulation of Iron Homeostasis and Related Diseases. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 May 2 [cited 2021 Oct 14];2020:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/6062094/>
55. Kent P, Wilkinson N, Constante M, Fillebeen C, Gkouvatsos K, Wagner J, et al. Hfe and HJV exhibit overlapping functions for iron signaling to hepcidin. *J Mol Med* [Internet]. 2015 May [cited 2021 Nov 11];93(5):489–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00109-015-1253-7>
56. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr Int Rev J* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Oct 14];8(1):126–36. Available from: <https://academic.oup.com/advances/article/8/1/126-136/4566592>
57. Vujić Spasić M, Sparla R, Mleczko-Sanecka K, Migas MC, Breitkopf-Heinlein K, Dooley S, et al. Smad6 and Smad7 are co-regulated with hepcidin in mouse models of iron overload. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Nov 8];1832(1):76–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443912001998>
58. Xiao X, Dev S, Canali S, Bayer A, Xu Y, Agarwal A, et al. Endothelial Bone Morphogenetic Protein 2 (*Bmp2*) Knockout Exacerbates Hemochromatosis in Homeostatic Iron Regulator (*Hfe*) Knockout Mice but not *Bmp6* Knockout Mice. *Hepatology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Nov 12];72(2):642–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31048>
59. Colucci S, Pagani A, Pettinato M, Artuso I, Nai A, Camaschella C, et al. The immunophilin FKBP12 inhibits hepcidin expression by binding the BMP type I receptor ALK2 in hepatocytes. *Blood* [Internet]. 2017 Nov 9 [cited 2021 Nov 11];130(19):2111–20. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/19/2111/36699/The-immunophilin-FKBP12-inhibits-hepcidin>
60. Wu X gang, Wang Y, Wu Q, Cheng WH, Liu W, Zhao Y, et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood* [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2021 Nov 8];124(8):1335–43. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/8/1335/33558/HFE-interacts-with-the-BMP-type-I-receptor-ALK3-to>

61. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic Iron Metabolism. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 22];25(04):420–32. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-923314>
62. Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2021 Oct 3];95(1):12–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104084281500030X>
63. Wilkinson N, Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 Jul 28 [cited 2021 Nov 19];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00176/abstract>
64. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014 Jul [cited 2022 Jan 12];72:23–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584914001567>
65. de Swart L, Hendriks JCM, van der Vorm LN, Cabantchik ZI, Evans PJ, Hod EA, et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. *Haematologica* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 19];101(1):38–45. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2015.133983>
66. Cabantchik ZI, Sohn YS, Breuer W, Espósito BP. The Molecular and Cellular Basis of Iron Toxicity in Iron Overload (IO) Disorders. *Diagnostic and Therapeutic Approaches. Thalass Rep* [Internet]. 2013 Mar 26 [cited 2022 Jan 19];3(11):7–13. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-4365/3/11/e3>
67. Hider RC, Kong XL. Glutathione: a key component of the cytoplasmic labile iron pool. *BioMetals* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jan 19];24(6):1179–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10534-011-9476-8>
68. Beker Aydemir T, Chang SM, Guthrie GJ, Maki AB, Ryu MS, Karabiyik A, et al. Zinc Transporter ZIP14 Functions in Hepatic Zinc, Iron and Glucose Homeostasis during the Innate Immune Response (Endotoxemia). Nerurkar PV, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Oct 24 [cited 2022 Jan 22];7(10):e48679. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0048679>
69. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Jan 22];88(11):E283–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23543>
70. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* [Internet]. 2012 Mar

[cited 2022 Jan 23];1820(3):403–10. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416511001802>

71. Mancardi D, Mezzanotte M, Arrigo E, Barinotti A, Roetto A. Iron Overload, Oxidative Stress, and Ferroptosis in the Failing Heart and Liver. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2022 Jan 25];10(12):1864. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/12/1864>
72. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Card Fail* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jan 25];16(11):888–900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916410002150>
73. Cheng CF, Lian WS. Prooxidant Mechanisms in Iron Overload Cardiomyopathy. *BioMed Res Int* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 25];2013:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/740573/>
74. Gupta R, Musallam KM, Taher AT, Rivella S. Ineffective Erythropoiesis: Anemia and Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2018 Apr [cited 2022 Jan 29];32(2):213–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858817302113>
75. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Jan 31];26:S12–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X1270005X>
76. Toshihiko Tanno, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood* [Internet]. 2009 Jul 2 [cited 2022 Jan 31];114(1):181–6. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/114/1/181/26093/Identification-of-TWSG1-as-a-second-novel>
77. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, Brittenham G, Fairweather-Tait S, Hurrell RF, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Iron Review. *J Nutr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 19];148(suppl_1):1001S-1067S. Available from: https://academic.oup.com/jn/article/148/suppl_1/1001S/5033576
78. Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, Goto Y, Kamiya Y, Kondo T, et al. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study. *BMC Hematol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Nov 19];14(1):6. Available from: <https://bmchematol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-1839-14-6>
79. Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, Flores-Ayala R, Pasricha SR, Rogers LM, et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. :8.

80. Restrepo-Gallego M, Díaz LE, Rondó PHC. Classic and emergent indicators for the assessment of human iron status. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 Sep 25 [cited 2021 Nov 16];61(17):2827–40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1787326>
81. Guillygomarc'h A, Christian J, Romain M, Vincent Q, Véronique D, Deugnier Y. Circadian variations of transferrin saturation levels in iron-overloaded patients: implications for the screening of C282Y-linked haemochromatosis: *Circadian Variations of Transferrin Saturation*. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2021 Nov 27];120(2):359–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04070.x>
82. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Nov 27];2012(442):39–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X12714569>
83. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Kimbacher C, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Assessment of human iron status: A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clin Biochem* [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Dec 4];48(13–14):891–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912015001769>
84. Namaste SM, Rohner F, Huang J, Bhushan NL, Flores-Ayala R, Kupka R, et al. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. :13.
85. Thurnham D, Northrop-Clewes C. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *J Blood Med* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Dec 4];11. Available from: <http://www.dovepress.com/biomarkers-for-the-differentiation-of-anemia-and-their-clinical-useful-peer-reviewed-article-JBM>
86. Drakesmith H. Next-Generation Biomarkers for Iron Status. 2016;84:12.
87. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Dec 8];290(2):G199–203. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00412.2005>
88. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The Solution Structure of Human Hepcidin, a Peptide Hormone with Antimicrobial Activity That Is Involved in Iron Uptake and Hereditary Hemochromatosis. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Oct [cited 2021 Dec 8];277(40):37597–603. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925818364846>
89. Kroot JJC, Hendriks JCM, Laarakkers CMM, Klaver SM, Kemna EHJM, Tjalsma H, et al. (Pre)analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum

- and urine hepcidin: Implications for clinical studies. *Anal Biochem* [Internet]. 2009 Jun [cited 2021 Dec 8];389(2):124–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003269709002152>
90. Castagna A, Campostrini N, Zaninotto F, Girelli D. Heparin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J Proteomics* [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Nov 25];73(3):527–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1874391909002425>
 91. Syed S, Kugathasan S, Kumar A, Prince J, Schoen BT, McCracken C, et al. Use of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Deficiency in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Dec 8];64(5):713–20. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201705000-00013>
 92. Mwangi MN, Maskey S, Andang PE, Mwangi AM, Zuilhof H, van Lagen B, et al. Diagnostic utility of zinc protoporphyrin to detect iron deficiency in Kenyan pregnant women. 2014;13.
 93. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Dec 8];33(3):339–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985881930019X>
 94. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Dec 8];19(6):609–19. Available from: <http://www.nature.com/articles/gim2016173>
 95. Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2018 May [cited 2021 Dec 8];70:54–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979617302103>
 96. King AJ, Higgs DR. Potential new approaches to the management of the Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: the most severe form of α -thalassemia. 2018;8.
 97. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2021 Sep 2];2019(1):337–44. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2019/1/337/422629/Iron-overload-in-transfusiondependent-patients>
 98. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd edition.
 99. Davies P, Robertson S, Hegde S, Greenwood R, Massey E, Davis P. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Dec 22];47(2):212–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2007.01091.x>

100. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in β -thalassemia major. *Blood* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2021 Dec 22];111(2):583–7. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/111/2/583/103715/Effect-of-transfusional-iron-intake-on-response-to>
101. Ngim CF, Lee MY, Othman N, Lim SM, Ng CS, Ramadas A. Prevalence and Risk Factors for Cardiac and Liver Iron Overload in Adults with Thalassemia in Malaysia. *Hemoglobin* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2022 Jan 8];43(2):95–100. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03630269.2019.1599906>
102. Atmakusuma TD, Hasibuan FD, Purnamasari D. The Correlation Between Iron Overload and Endocrine Function in Adult Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia Patients with Growth Retardation. *J Blood Med* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Jan 8];Volume 12:749–53. Available from: <https://www.dovepress.com/the-correlation-between-iron-overload-and-endocrine-function-in-adult--peer-reviewed-fulltext-article-JBM>
103. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick cell Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 20 [cited 2021 Dec 22];376(16):1561–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1510865>
104. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *The Lancet* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Dec 15];390(10091):311–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617301939>
105. Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, Andrews J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Dec 15];57(2):39–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196320300251>
106. Howard J. Sick cell disease: when and how to transfuse. *Hematology* [Internet]. 2016 Dec 2 [cited 2021 Dec 24];2016(1):625–31. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/625/20963/Sickle-cell-disease-when-and-how-to-transfuse>
107. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Sep 2];177(5):703–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14575>
108. Faye BF, Sow D, Seck M, Dieng N, Toure SA, Gadji M, et al. Efficacy and Safety of Manual Partial Red Cell Exchange in the Management of Severe Complications of Sick cell Disease in a Developing Country. *Adv Hematol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 25];2017:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ah/2017/3518402/>

109. Hequet O, Fort R, Driss F. Red blood cell exchange in an emergency in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Dec 25];59(6):102996. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473050220303190>
110. Kuo KHM, Ward R, Kaya B, Howard J, Telfer P. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2021 Dec 25];170(3):425–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13294>
111. Koehl B, Sommet J, Holvoet L, Abdoul H, Boizeau P, Ithier G, et al. Comparison of automated erythrocytapheresis versus manual exchange transfusion to treat cerebral macrovasculopathy in sickle cell anemia: TRANSFUSION METHODS AND IRON OVERLOAD. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2016 May [cited 2021 Dec 25];56(5):1121–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13548>
112. Mian HS, Ward R, Telfer P, Kaya B, Kuo KHM. Optimal Manual Exchange Transfusion Protocol for Sickle Cell Disease: A Retrospective Comparison of Two Comprehensive Care Centers in the United Kingdom and Canada. *Hemoglobin* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2021 Dec 25];39(5):310–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03630269.2015.1057734>
113. Stanley HM, Friedman DF, Webb J, Kwiatkowski JL. Transfusional Iron Overload in a Cohort of Children with Sickle Cell Disease: Impact of Magnetic Resonance Imaging, Transfusion Method, and Chelation. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016 Aug [cited 2021 Dec 25];63(8):1414–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26017>
114. Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NLC, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients: Effect Of Transfusion Modality on Iron Overload. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2016 Jul [cited 2021 Dec 25];56(7):1707–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13558>
115. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Jan 10];170(1):15–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13374>
116. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Jan 12];87(2):167–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.22247>
117. Oduor H, Minniti CP, Brofferio A, Gharib AM, Abd-Elmoniem KZ, Hsieh MM, et al. Severe cardiac iron toxicity in two adults with sickle cell disease: IRON OVERLOAD IN

- SICKLE CELL DISEASE. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Jan 12];57(3):700–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13961>
118. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance: Reversal of Siderotic Cardiomyopathy: A Prospective CMR Study. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jan 12];127(3):348–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.05202.x>
 119. Chaosuwannakit N, Makarawate P, Wanitpongpun C. The Importance of Cardiac T2* Magnetic Resonance Imaging for Monitoring Cardiac Siderosis in Thalassemia Major Patients. *Tomography* [Internet]. 2021 Apr 18 [cited 2022 Jan 12];7(2):130–8. Available from: <https://www.mdpi.com/2379-139X/7/2/12>
 120. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or β thalassemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Jan 13];80(1):70–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.20402>
 121. Porter JB, El-Alfy M, Viprakasit V, Giraudier S, Chan LL, Lai Y, et al. Utility of labile plasma iron and transferrin saturation in addition to serum ferritin as iron overload markers in different underlying anemias before and after deferasirox treatment. *Eur J Haematol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2022 Jan 14];96(1):19–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12540>
 122. Meloni A, Puliyl M, Pepe A, Berdoukas V, Coates TD, Wood JC. Cardiac iron overload in sickle-cell disease: Cardiac Iron in SCD. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2022 Jan 14];89(7):678–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23721>
 123. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2022 Jan 15];172(4):512–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13820>
 124. Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Feb 6];103(6):930–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929718304038>
 125. Aspesi A, Borsotti C, Follenzi A. Emerging Therapeutic Approaches for Diamond Blackfan Anemia. *Curr Gene Ther* [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2022 Feb 6];18(6):327–35. Available from: <http://www.eurekaselect.com/167206/article>

126. Bartels M, Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Feb 6];184(2):123–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15701>
127. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;18.
128. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Feb 4];93(1):107–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24929>
129. Risinger M, Emberesh M, Kalfa TA. Rare Hereditary Hemolytic Anemias. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 4];33(3):373–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858819300188>
130. Al-Samkari H, Van Beers EJ, Kuo KHM, Barcellini W, Bianchi P, Glenthøj A, et al. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. *Haematologica* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2022 Feb 7];105(9):2229–39. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9854>
131. Grace R. The clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. :21.
132. van Beers EJ, van Straaten S, Morton DH, Barcellini W, Eber SW, Glader B, et al. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Haematologica* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Feb 7];104(2):e51–3. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.196295>
133. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2022 Feb 7];136(11):1241–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/11/1241/461550/Management-of-pyruvate-kinase-deficiency-in>
134. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Feb 7];184(5):721–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15758>
135. Veiga CB, Lawrence EM, Murphy AJ, Herold MJ, Dragoljevic D. Myelodysplasia Syndrome, Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Cancers* [Internet]. 2021 Apr 19 [cited 2022 Jan 1];13(8):1968. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/8/1968>
136. Leitch HA, Gattermann N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding

- questions. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Dec 27];141:54–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818303123>
137. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* [Internet]. 2017 Sep [cited 2021 Dec 27];31(9):1944–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2017192>
 138. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenaux P, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2021 Dec 27];170(3):372–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13450>
 139. Pileggi C, Di Sanzo M, Mascaro V, Marafioti MG, Costanzo FS, Pavia M. Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. del Cañizo MC, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Jun 16 [cited 2021 Dec 27];12(6):e0179016. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0179016>
 140. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. :12.
 141. on behalf of the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Dec 29];27(6):1283–90. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu201316>
 142. Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: A retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Dec 29];34(11):1430–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212610002894>
 143. Kaphan E, Laurin D, Lafeuillade B, Drillat P, Park S. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: Current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. *Blood Rev* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Dec 27];41:100649. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X19301638>
 144. Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O, Raffoux E, Quesnel B, Guerci A, et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des

- Myelodysplasias. *Haematologica* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Dec 30];95(6):892–9. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2009.014357>
145. Garelius HKG, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Jan 1];281(3):284–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12579>
146. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 1];NA-NA. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24984>
147. Pronk E, Raaijmakers MHGP. The mesenchymal niche in MDS. *Blood* [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2022 Jan 1];133(10):1031–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/10/1031/272726/The-mesenchymal-niche-in-MDS>
148. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation: MECHANISMS OF RBC TRIM. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Jan 1];58(3):804–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.14488>
149. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Jan 2];107(1):55–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-017-2367-1>
150. Woei-A-Jin FJSH, Zheng SZ, Kiliçsoy I, Hudig F, Luelmo SAC, Kroep JR, et al. Lifetime Transfusion Burden and Transfusion-Related Iron Overload in Adult Survivors of Solid Malignancies. *The Oncologist* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jan 2];25(2):e341–50. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/25/2/e341/6443464>
151. Ho PJ, Hiwase D, Ramakrishna R, Viiala N, Solterbeck A, Traficante R, et al. Cardiac and hepatic siderosis in myelodysplastic syndrome, thalassemia and diverse causes of transfusion-dependent anemia: the TIMES study. *HemaSphere* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Jan 2];3(3):e224. Available from: <https://journals.lww.com/02014419-201906000-00006>
152. Kim CH, Leitch HA. Iron overload-induced oxidative stress in myelodysplastic syndromes and its cellular sequelae. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Jan 2];163:103367. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842821001554>

153. Tataranni T, Mazzoccoli C, Agriesti F, De Luca L, Laurenzana I, Simeon V, et al. Deferasirox drives ROS-mediated differentiation and induces interferon-stimulated gene expression in human healthy haematopoietic stem/progenitor cells and in leukemia cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 5];10(1):171. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1293-y>
154. Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 Jan 2];179(1):83–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14825>
155. Wong CAC, Wong SAY, Leitch HA. Iron overload in lower international prognostic scoring system risk patients with myelodysplastic syndrome receiving red blood cell transfusions: Relation to infections and possible benefit of iron chelation therapy. *Leuk Res* [Internet]. 2018 Apr [cited 2022 Jan 2];67:75–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014521261830033X>
156. Caira M, Latagliata R, Girmenia C. The risk of infections in patients with myelodysplastic syndromes in 2016. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2022 Jan 2];9(6):607–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2016.1181540>
157. Lafeuillade B, Eb F, Ounnoughene N, Petermann R, Daurat G, Huyghe G, et al. Residual risk and retrospective analysis of transfusion-transmitted bacterial infection reported by the French National Hemovigilance Network from 2000 to 2008: Septic Reactions to Blood Components. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2015 Mar [cited 2022 Jan 2];55(3):636–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12883>
158. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Jan 2];107(1):7–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-017-2366-2>
159. Cherayil BJ. Iron and Immunity: Immunological Consequences of Iron Deficiency and Overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Jan 2];58(6):407–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00005-010-0095-9>
160. Ohmoto A, Fuji S, Miyagi-Maeshima A, Kim SW, Tajima K, Tanaka T, et al. Association between pretransplant iron overload determined by bone marrow pathological analysis and bacterial infection. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017 Aug [cited 2022 Jan 3];52(8):1201–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt201793>
161. Sinha S, Pereira-Reis J, Guerra A, Rivella S, Duarte D. The Role of Iron in Benign and Malignant Hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2022 Jan 3];35(6):415–32. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2020.8155>

162. Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, Giralt S, Cortes J, Raad II, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2022 Jan 3];110(6):1303–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22909>
163. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 5];136(1):23–42. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445163>
164. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS—pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jan 5];90(1):1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-010-1091-1>
165. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Feb 8];101(2):351–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516373588>
166. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin (“Coombs”) test-negative autoimmune hemolytic anemia: A review. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2014 Apr [cited 2022 Feb 12];52(4):152–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979613002702>
167. Naik R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015 Jun [cited 2022 Feb 12];29(3):445–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858815000027>
168. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015 Jun [cited 2022 Feb 12];29(3):455–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858815000039>
169. Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal Cold Hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015 Jun [cited 2022 Feb 12];29(3):473–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858815000052>
170. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study: Drug Induced Immune Haemolytic Anaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Feb 12];154(5):644–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08784.x>
171. Menchetti I, Lin Y, Cserti-Gazdewich C, Goldstein J, Law C, Lazarus A, et al. Complications of a severe autoimmune hemolytic anemia crisis: transfusional iron

- overload and gangrenous cholecystitis: COMPLICATIONS OF SEVERE AIHA. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Feb 8];58(12):2777–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.14888>
172. Fibach E, Rachmilewitz EA. Iron overload in hematological disorders. *Presse Médicale* [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Jan 5];46(12):e296–305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498217304566>
173. Mevorach D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and primary p.Cys89Tyr mutation in CD59: Differences and similarities. *Mol Immunol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Feb 15];67(1):51–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589015001030>
174. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Feb 24];20(1):18–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1607845414Y.0000000161>
175. Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2022 Feb 21];99:261–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842815300883>
176. Kanda J, Kawabata H, Chao NJ. Iron overload and allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Feb 21];4(1):71–80. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.10.81>
177. Armand P, Kim HT, Rhodes J, Sainvil MM, Cutler C, Ho VT, et al. Iron Overload in Patients with Acute Leukemia or MDS Undergoing Myeloablative Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Mar 2];17(6):852–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879110003861>
178. Lipinski B. Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 23];2011:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2011/809696/>
179. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and Cancer Risk—A Systematic Review and Meta-analysis of the Epidemiological Evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Mar 23];23(1):12–31. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-13-0733>
180. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, Santarelli RL, Taché S, Naud N, et al. A Central Role for Heme Iron in Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Intake. *Cancer Res* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Mar 23];75(5):870–9. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-14-2554>

181. Chang VC, Cotterchio M, Khoo E. Iron intake, body iron status, and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Mar 23];19(1):543. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5642-0>
182. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 Jun 22 [cited 2022 Mar 22];22:2144–51. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/896494>
183. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Mar 22];139:179–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13425>
184. Batista-Nascimento L, Pimentel C, Andrade Menezes R, Rodrigues-Pousada C. Iron and Neurodegeneration: From Cellular Homeostasis to Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 22];2012:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/128647/>
185. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Mar 22];345(1–2):91–104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-010-0563-x>
186. Wojtunik-Kulesza K, Oniszczyk A, Waksmundzka-Hajnos M. An attempt to elucidate the role of iron and zinc ions in development of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Mar 22];111:1277–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218366149>
187. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Mar 22];139:179–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13425>
188. Cen W, Feng Y, Li S, Huang L, Zhang T, Zhang W, et al. Iron overload induces G1 phase arrest and autophagy in murine preosteoblast cells. *J Cell Physiol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2022 Mar 23];233(9):6779–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.26405>
189. Ke JY, Cen WJ, Zhou XZ, Li YR, Kong WD, Jiang JW. Iron overload induces apoptosis of murine preosteoblast cells via ROS and inhibition of AKT pathway. *Oral Dis* [Internet]. 2017 Sep [cited 2022 Mar 23];23(6):784–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12662>
190. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Mar 23];191(2–3):211–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427409014210>

191. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health* [Internet]. 2014 Dec [cited 2022 Mar 23];14(1):483. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-483>
192. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Mar 23];60(3):414–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049510000971>
193. Aregbesola A, Virtanen JK, Voutilainen S, Mursu J, Lagundoye A, Kauhanen J, et al. Serum ferritin and glucose homeostasis: change in the association by glycaemic state: Serum Ferritin and HOMA. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Mar 23];31(5):507–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2628>
194. Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, Sakamoto T, Koumura T. Lipid Peroxidation-Dependent Cell Death Regulated by GPx4 and Ferroptosis. In: Nagata S, Nakano H, editors. *Apoptotic and Non-apoptotic Cell Death* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2022 Mar 23]. p. 143–70. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 403). Available from: http://link.springer.com/10.1007/82_2016_508
195. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Mar 23];1790(7):671–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416508001001>
196. Sha W, Hu F, Xi Y, Chu Y, Bu S. Mechanism of Ferroptosis and Its Role in Type 2 Diabetes Mellitus. G mez Hern ndez A, editor. *J Diabetes Res* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Mar 23];2021:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2021/9999612/>
197. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Mar 23];6(1):26–33. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2009.241>
198. Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk. *Cell Metab* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Mar 23];17(3):329–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413113000557>
199. Jomova K, Valko M. Importance of Iron Chelation in Free Radical-Induced Oxidative Stress and Human Disease. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Mar 23];17(31):3460–73. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=17&issue=31&spage=3460>

200. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology* [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2021 Sep 2];2017(1):265–71. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/265/21171/Iron-overload-in-thalassemia-different-organs-at>
201. outcome of lower risk patients with SMD without 5q deletion after failure of erythr.pdf.
202. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Apr 5];49(3):329–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.21275>
203. Leo-Kodeli et al. - 2014 - Évaluation de la prévalence de l'hémosidérose post.pdf.
204. Gu S, Xv Y, Fei C, Xiao C, Guo J, Zhao Y, et al. Labile plasma iron, more practical and more sensitive to iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2022 Apr 5];22(1):9–15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10245332.2016.1199178>
205. Piga A, Longo F, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Apr 5];84(1):29–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21317>
206. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2022 Apr 6];2017(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007476.pub3>
207. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Apr 6];77(2):145–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2571.x>
208. Hernando D, Cook RJ, Diamond C, Reeder SB. Magnetic susceptibility as a B_0 field strength independent MRI biomarker of liver iron overload: B_0 Field Strength Independent MRI Biomarker. *Magn Reson Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Apr 6];70(3):648–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24848>
209. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A, et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in

- patients with b-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol.* 2003;11.
210. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging. *Am J Hematol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Apr 9];82(S12):1132–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21099>
211. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload: *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Apr 9];14(3):183–90. Available from: <http://journals.lww.com/00062752-200705000-00002>
212. Alústiza Echeverría JM, Barrera Portillo MC, Guisasola Iñiguiz A, Ugarte Muñoz A. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica mediante resonancia magnética. *Radiología* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Apr 9];59(6):487–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833817301303>
213. Virtanen JM, Komu ME, Parkkola RK. Quantitative liver iron measurement by magnetic resonance imaging: in vitro and in vivo assessment of the liver to muscle signal intensity and the R2* methods. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Apr 9];26(8):1175–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X0800074X>
214. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2022 Apr 9];105(2):855–61. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/105/2/855/20069/Noninvasive-measurement-and-imaging-of-liver-iron>
215. Wood JC. Impact of Iron Assessment by MRI. *Hematology* [Internet]. 2011 Dec 10 [cited 2022 Apr 6];2011(1):443–50. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2011/1/443/96441/Impact-of-Iron-Assessment-by-MRI>
216. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, Gabbas A, Depau C, Derudas D, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2022 Apr 9];93(9):1385–8. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.12759>
217. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2022 Apr 9];93(6):917–20. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.12513>
218. Murray C, De Gelder T, Pringle N, Johnston JC, Doherty M. Gestion de la surcharge en fer auprès des patients en hématologie et en oncologie : répercussions sur la pratique.

- Can Oncol Nurs J [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2022 Dec 23];26(1):29–39. Available from: <http://canadianoncologynursingjournal.com/index.php/conj/article/view/639>
219. Benoit-Biancamano MO, Connelly J, Villeneuve L, Caron P, Guillemette C. Deferiprone Glucuronidation by Human Tissues and Recombinant UDP Glucuronosyltransferase 1A6: An in Vitro Investigation of Genetic and Splice Variants. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Apr 9];37(2):322–9. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.108.023101>
220. Entezari S, Haghi SM, Norouzkhani N, Sahebazar B, Vosoughian F, Akbarzadeh D, et al. Iron Chelators in Treatment of Iron Overload. Abd Elhakim Y, editor. *J Toxicol* [Internet]. 2022 May 5 [cited 2022 Oct 15];2022:1–18. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jt/2022/4911205/>
221. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Oct 15];1866(12):118535. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016748891930148X>
222. desferrioxamine reduces oxidative stress in the lung contusion.pdf.
223. Wijarnprecha K, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Cardiomyopathy Associated with Iron Overload: How Does Iron Enter Myocytes and What are the Implications for Pharmacological Therapy? *Hemoglobin* [Internet]. 2015 Jan 2 [cited 2022 Oct 23];39(1):9–17. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03630269.2014.987869>
224. Hamilton JL, ul-haq MI, Creagh AL, Haynes CA, Kizhakkedathu JN. Iron Binding and Iron Removal Efficiency of Desferrioxamine Based Polymeric Iron Chelators: Influence of Molecular Size and Chelator Density. *Macromol Biosci* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Oct 23];17(3):1600244. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mabi.201600244>
225. Chaston TB, Richardson DR. Iron chelators for the treatment of iron overload disease: Relationship between structure, redox activity, and toxicity. *Am J Hematol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2022 Oct 23];73(3):200–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.10348>
226. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: a multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Jun 3 [cited 2022 Oct 23];11(6):641–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2018.1473760>
227. Kontoghiorghe GJ, Kontoghiorghe CN. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients

- with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 Jan [cited 2022 Oct 23];465. Available from: <https://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-of-iron-chelation-therapy-with-deferoxamine-deferi-peer-reviewed-article-DDDT>
228. Tanphaichitr A, Kusuwan T, Limviriyakul S, Atipas S, Pooliam J, Sangpraypan T, et al. Incidence of Ototoxicity in Pediatric Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia Who Are Less Well-Chelated by Mono- and Combined Therapy of Iron Chelating Agents. *Hemoglobin* [Internet]. 2014 Oct [cited 2022 Oct 23];38(5):345–50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03630269.2014.940462>
229. Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2022 Oct 30];10(6):493–503. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2017.1318052>
230. Borgna-Pignatti C. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2022 Oct 30];107(9):3733–7. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-07-2933>
231. Pennell DJ. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2022 Oct 30];107(9):3738–44. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-07-2948>
232. Trieta F, Uetrecht J, Galanello R, Connelly J, Rozova A, Spino M, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Oct 30];91(10):1026–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24479>
233. Kellenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T, Gennaro LD, Eber SW, Willi UV, et al. Radiographic and MRI Features of Deferiprone-Related Arthropathy of the Knees in Patients with β -Thalassemia. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Oct 30];183(4):989–94. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.183.4.1830989>
234. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Garbowski M, Porter J. Synergistic intracellular iron chelation combinations: mechanisms and conditions for optimizing iron mobilization. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Oct 30];170(6):874–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13512>
235. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, et al. Cardiac Iron Determines Cardiac T2*, T2, and T1 in the Gerbil Model of Iron Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2005 Jul 26 [cited 2022 Oct 30];112(4):535–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504415>

236. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, Cappellini MD, Porter JB, Giannone V, et al. Improvement in Liver Pathology of Patients With α_1 -Thalassemia Treated With Deferasirox for at Least 3 Years. 2011;141(4):13.
237. deferasirox nephrotoxicity the knows and the unknowns.pdf.
238. Yui JC, Geara A, Sayani F. Deferasirox-associated Fanconi syndrome in adult patients with transfusional iron overload. *Int Soc Blood Transfus*. 2021;5.
239. Remacha Á, Sanz C. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus [Internet]*. 2013 [cited 2022 Oct 30]; Available from: <https://doi.org/10.2450/2012.0114-11>
240. Remacha Á, Sanz C. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus [Internet]*. 2013 [cited 2022 Oct 30]; Available from: <https://doi.org/10.2450/2012.0114-11>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

سنة : 2023

رقم الأطروحة: 18

داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم: الفيزيولوجيا المرضية والرعاية الطبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2022

من طرف

السيدة بوتبالت ملاك

المزداة في : 24 فبراير 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء ترسب الأصبغة الدموية بعد نقل الدم، زيادة الحديد، نقل الدم، إزالة معدن ثقيل من الحديد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أشمال لحسن

أستاذ في أمراض العظام والمفاصل

مشرف

السيد بالمكي عبد القادر

أستاذ في علم الدمويات

عضو

السيد العزاز هشام

أستاذ في علم الفيروسات

عضو

السيد تغجديد رضى

أستاذ في علم الفيروسات

عضو

السيد دندان طارق

أستاذ في الإنعاش الطبي